

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

IMMUNOGLOBULINY W LECZENIU PIERWOTNYCH NIEDOBORÓW ODPORNOŚCI

Wersja 1.0

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Baxter Polska Sp. z o.o.

ul. Kruczkowskiego 8
00-380 Warszawa

[Redacted]

[Redacted]

SPIS TREŚCI

1. WSTĘP	7
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	7
1.2. Uzasadnienie celu analizy.....	7
2. PROBLEM ZDROWOTNY	9
2.1. Definicje.....	9
2.1.1. Pierwotne niedobory odporności	9
2.1.2. Immunoglobuliny	10
2.2. Etiologia i patogenezą.....	10
2.3. Epidemiologia.....	12
2.4. Obraz kliniczny	14
2.5. Diagnostyka	14
2.6. Powikłania i rokowanie.....	16
2.7. Leczenie	17
3. ZALECENIA WYTYCZNYCH PRAKTYKI KLINICZNEJ DOTYCZĄCE POSTĘPOWANIA W PNO WYMAGAJĄCYCH TERAPII SUBSTYTUCYJNEJ ZA POMOCĄ IMMUNOGLOBULIN	20
4. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI	25
4.1. Normalna immunoglobulina ludzka	25
4.1.1. Normalna immunoglobulina ludzka podawana dożylnie (IVIg).....	25
4.1.2. Normalna immunoglobulina ludzka podawana podskórną (SCIg).....	28
5. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA	31
5.1. Cel wstępnej analizy klinicznej.....	31
5.2. Metodyka wstępnej analizy klinicznej	31
5.3. Wyniki wstępnej analizy klinicznej	32
6. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH	34
6.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce.....	34
6.2. Rekomendacje finansowe	35
7. ANALIZA KOSZTÓW	36
7.1. Dawkowanie	36
7.2. Ceny leków.....	36
7.3. Koszty poszczególnych opcji terapeutycznych	37

8. ROZPOWSZECHNIENIE.....	39
9. UZASADNIENIE WYBORU KOMPparatorÓW.....	41
10. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECZYJNEGO.....	43
10.1. Populacja docelowa	43
10.2. Interwencja	43
10.3. Komparator.....	43
10.4. Punkty końcowe	43
11. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ	44
11.1. Analiza kliniczna.....	44
11.2. Analiza ekonomiczna	45
11.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	45
12. BIBLIOGRAFIA	46
13. SPIS TABEL	48
14. ANEKS	49
14.1. Charakterystyka badań zidentyfikowanych w ramach wstępnej analizy klinicznej.....	49
14.2. Wyniki wstępnego przeszukania baz informacji medycznej	55

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse Event</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
APIIEG	Asia Pacific Immunoglobulins in Immunology Expert Group
AWMF	Niemieckie Zrzeszenie Towarzystw Medycznych (<i>Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften</i>)
bd	Brak danych
CADTH	Kanadyjska Agencja ds. Leków i Technologii Medycznych (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CBS	Canadian Blood Services
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
ESID	European Society for Immunodeficiencies
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Agencja HTA we Francji (<i>Haute Autorité de Santé</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
IDF	Immune Deficiency Foundation
Ig	Normalna immunoglobulina ludzka
IMIg	Normalna immunoglobulina ludzka podawana domięśniowo (<i>Intramuscular Immunoglobulin</i>)
IVIg	Normalna immunoglobulina ludzka podawana dożylnie (<i>Intravenous Immunoglobulin</i>)
m.c.	Masa ciała
MZ	Minister Zdrowia
nd	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

NHS Scotland	Płatnik za świadczenia zdrowotne w Szkocji (<i>National Health Service for Scotland</i>)
NICE	Agencja HTA w Anglii i Walii (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
nRTC	Nierandomizowane badanie kliniczne (<i>Non-randomized Controlled Trial</i>)
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PNO	Pierwotne niedobory odporności
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
SBU	Agencja HTA w Szwecji (<i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i>)
SCIg	Normalna immunoglobulina ludzka podawana podskórną (<i>Subcutaneous Immunoglobulin</i>)
UK-PIN	United-Kingdom Primary Immunodeficiency Network

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie normalnej immunoglobuliny ludzkiej do podawania dożylnego (produkty lecznicze **Kiovig** oraz **Gammagard S/D**) oraz podskórnego (produkt leczniczy **Subcuvia**) w ramach programu lekowego w leczeniu pierwotnych niedoborów odporności u pacjentów dorosłych.

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu w Polsce i na świecie,
3. prezentację opcji terapeutycznych dostępnych w Polsce,
4. wstępną analizę kliniczną,
5. przedstawienie aktualnego statusu rejestracyjnego i refundacyjnego immunoglobulin w Polsce,
6. analizę rekomendacji dotyczących finansowania immunoglobulin wydanych przez polskie i zagraniczne agencje HTA,
7. przedstawienie kosztów terapii immunoglobulinami w warunkach polskich,
8. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać immunoglobuliny w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem,
9. proponowany zakres oraz metodykę analiz oceny technologii medycznych wymaganych do wnioskowania o finansowanie immunoglobulin ze środków publicznych.

1.2. Uzasadnienie celu analizy

Pierwotne niedobory odporności (PNO) to szeroka grupa schorzeń związanych z genetycznym upośledzeniem funkcji układu odpornościowego, wśród których najliczniejszą grupę stanowią zaburzenia wymagające substytucji immunoglobulin (Ig). W takich stanach wytyczne praktyki klinicznej zalecają dożylnie lub podskórne podawanie Ig. Ponadto, w przypadku wyboru podskórnej drogi podania podkreślają możliwość zastosowania terapii w warunkach domowych. Terapia taka może wiązać się z poprawą jakości życia pacjentów oraz redukcją kosztów wynikającą m.in. ze zmniejszenia absencji w pracy.

W Polsce leczenie immunoglobulinami aktualnie jest finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego u dzieci oraz w ramach leczenia szpitalnego w przypadku dorosłych. Aktualne zróżnicowanie form refundacji w zależności od wieku pacjenta związane jest z ograniczeniami, spośród których najistotniejszym wydaje się konieczność zaprzestania w chwili osiągnięcia przez

pacjenta pełnoletniości udziału w programie lekowym i rozpoczęcia przez niego terapii w ramach leczenia szpitalnego, które z jednej strony powoduje wyższe koszty dla płatnika publicznego, z drugiej strony implikuje brak możliwości podjęcia przez pacjentów dorosłych leczenia domowego, które uznawane jest za formę preferowaną, związaną z wyższym komfortem dla pacjenta.

[REDACTED]

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Definicje

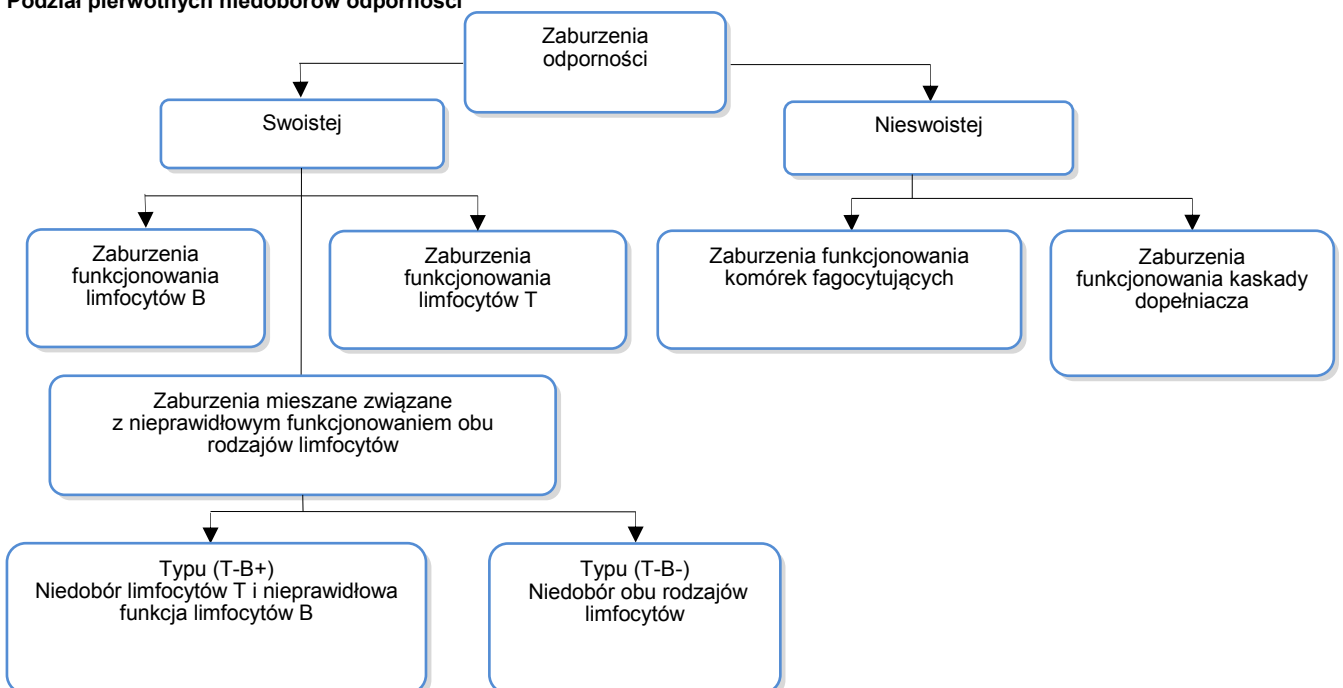
2.1.1. Pierwotne niedobory odporności

Pierwotne niedobory odporności (PNO) to szeroka grupa schorzeń związanych z upośledzeniem funkcji układu odpornościowego (Rysunek 1). Spowodowane są one wrodzonymi wadami układu immunologicznego, co odróżnia je od nabytych deficytów odporności, wywołanych ekspozycją na szkodliwe działanie czynników zewnętrznych, takich jak: substancje chemiczne, promieniowanie czy mikroorganizmy. [1]

Wśród PNO najliczniejszą grupę stanowią **schorzenia wymagające terapii substytucyjnej za pomocą immunoglobulin**, klasyfikowane najczęściej jako:

- zaburzenia związane z upośledzeniem funkcjonowania limfocytów B, określane w literaturze również, jako pierwotne niedobory przeciwciał,
- zaburzenia mieszane, związane z upośledzeniem funkcjonowania obu rodzajów limfocytów, które można podzielić na zaburzenia:
 - typu (T-B+) – niedobór limfocytów T i nieprawidłowe funkcjonowanie limfocytów B, pomimo ich odpowiedniej lub podwyższonej ilości,
 - typu (T-B-) – niedobór obu rodzajów limfocytów. [2]

Rysunek 1.
Podział pierwotnych niedoborów odporności



2.1.2. Immunoglobuliny

Immunoglobuliny (Ig) to globularne białka układu odpornościowego, wytwarzane przez komórki limfocytów B w odpowiedzi na wnikający do organizmu antygen. Pełnią one kluczową rolę w ochronie organizmu przed patogenami. Ich głównym zadaniem jest wiązanie się z antygenami obecnymi na powierzchni chorobotwórczych mikroorganizmów i aktywacja czynników niszczących patogen. Ze względu na różnice w strukturze i funkcji wyróżniono 5 klas immunoglobulin: IgA, IgD, IgE, IgG oraz IgM. Ponadto, w ramach klas IgA i IgG, wyróżnia się podklasy, odpowiednio: IgA₁, IgA₂ oraz IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄. Główne funkcje poszczególnych klas Ig przedstawia Tabela 1. [3]

Tabela 1.
Główne funkcje poszczególnych klas przeciwciał [3]

Klasa	Główna funkcja
IgA	Stanowią pierwszą linię obrony przeciwko czynnikom infekcyjnym dostającym się przez błony śluzowe.
IgD	Pełnią funkcję receptorów dla antygenów na powierzchni limfocytów B.
IgE	Są odpowiedzialne za rozwój reakcji alergicznych.
IgG	Są obecne zarówno w naczyniach, jak i przestrzeni pozanaczyniowej, a także w wydzielinach. Największe stężenie IgG występuje we krwi, gdzie zapewniają one odporność na przedostające się czynniki infekcyjne. Jest to jedyna klasa przeciwciał przechodzących przez łożysko i zapewniających odporność rozwijającemu się płodowi.
IgM	Są pierwszymi przeciwciałami w krwiobiegu syntetyzowanymi w odpowiedzi immunologicznej, pełnią funkcję receptorów dla antygenów na powierzchni limfocytów B.

2.2. Etiologia i patogenezą

Przyczyną większości PNO są zaburzenia genetyczne związane z defektami w pojedynczych genach. Mutacje w genach odpowiedzialnych za tworzenie i funkcjonowanie składowych układu immunologicznego doprowadzają do obniżenia efektywności odpowiedzi immunologicznej. Najczęstszą przyczynę PNO stanowią defekty w autosomalnych genach recesywnych. Tylko w nielicznych przypadkach choroby wywołane są wadami genów recesywnych, sprzężonych z płcią. Intensywny rozwój technik biologii molekularnej pozwala na coraz bardziej precyzyjne identyfikowanie genetycznych podstaw PNO. [4]

Aktualna klasyfikacja schorzeń z grupy PNO w zależności od wywołującego je defektu genetycznego została opracowana w 2011 r. przez komitet ekspertów ds. PNO Międzynarodowej Unii Towarzystw Immunologicznych IUIS. [5] Uwzględnia ona ponad 170 schorzeń pogrupowanych w 8 kategoriach w zależności od dominującego mechanizmu patogenezą:

- zaburzenia z przewagą niedoboru przeciwciał,
- mieszane niedobory odporności,
- wrodzone zaburzenia związane z komórkami fagocytyującymi,
- zaburzenia układu dopełniacza,

- inne dobrze zdefiniowane niedobory odporności,
- choroby związane z dysregulacją odpowiedzi immunologicznej,
- zaburzenia związane z odpowiedzią autozapalną,
- zaburzenia odporności nieswoistej. [5]

Ze względu na obszerność opracowania w niniejszej analizie ograniczono się do przedstawienia jednostek chorobowych, których udział w ogólnej puli PNO był wyższy od 1% (Tabela 2).

Tabela 2.
Procentowy udział jednostek chorobowych w całkowitej liczbie PNO w roku 2011 [5]

Jednostka chorobowa	% PNO
Zaburzenia z przewagą niedoboru przeciwciał	Ogółem 55,20%
Pospolity zmienny niedobór odporności (CVID)	21,01%
Selektywny niedobór IgA	10,39%
Izolowany niedobór podklas IgG	6,47%
Agammaglobulinemie	5,93%
Przemijająca hipogammaglobulinemia niemowląt	3,75%
Zespół zaburzeń przełączenia klas (CSR/HIGM syndromes)	2,17%
Mieszane zaburzenia odporności / zaburzenia z przewagą zaburzeń funkcji limfocytów T	Ogółem 7,78%
Poważne złożone zaburzenia odporności typu T ^B ⁻	2,31%
Poważne złożone zaburzenia odporności typu T ^B ⁺	2,25%
Zaburzenia związane z komórkami fagocytującymi	Ogółem 8,48%
Przewlekła choroba ziarniniakowa (CGD)	4,12%
Ciężka wrodzona neutropenia	1,77%
Zaburzenia układu dopełniacza	Ogółem 4,64%
Wrodzony obrzęk naczyń ruchomy (C1inh)	3,53%
Inne dobrze zdefiniowane zaburzenia odporności	Ogółem 15,60%
Zespół DiGeorge'a	4,45%
Zespół ataksja-teleangiektazja	4,27%
Zespół Wiskotta i Aldricha (WAS)	2,90%
Zespół Hiper-IgE	1,73%
Zespół Nijmegen (NBS1)	1,08%
Choroby związane z dysregulacją odpowiedzi immunologicznej	Ogółem 3,74%
Autoimmunologiczny zespół limfoproliferatywny (ALPS)	1,07%
Rodzinny zespół limfohistiocytozy z erytrofagocytozą (FHLH)	1,16%
Zaburzenia odpowiedzi autozapalnej	Ogółem 1,95%
Zaburzenia odporności nieswoistej	Ogółem 0,78%
Inne nieklasyfikowane zaburzenia	Ogółem 1,82%

2.3. Epidemiologia

Zapadalność na PNO na świecie szacowana jest na ok. 1 przypadek na 10 000 urodzeń. [6] Epidemiologię PNO w Polsce oceniono w oparciu o dane pochodzące z rejestru Europejskiego Towarzystwa Niedoborów Odporności (ESID Online Registry) obejmującego dane z krajów europejskich oraz z dwóch państw spoza Europy: Egiptu i Izraela. Zgodnie ze stanem na dzień 1 sierpnia 2013 r. rejestrem ESID objętych było łącznie 18 720 chorych, w porównaniu z odpowiednio 16 547 oraz 15 052 chorymi w latach 2012 i 2011. [7]

Wśród ośrodków współpracujących z rejestrem ESID znajdują się dwie placówki polskie: Oddział Immunologii Kliniki Gastroenterologii, Hepatologii i Immunologii Instytutu „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka” z Warszawy działający pod nazwą Polish National Registry oraz Oddział Immunologii Klinicznej Polsko-Amerykańskiego Instytutu Pediatrii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. W 2013 roku w rejestrze ESID znajdowało się łącznie 690 pacjentów pochodzących z Polski (562 z Rejestru Narodowego i 128 z ośrodka krakowskiego). W roku 2013 zarejestrowano 4 nowe osoby do rejestru. W latach 2012 i 2011 liczba nowozarejestrowanych chorych wynosiła odpowiednio 20 i 37 os./rok. Szczegółowe dane nt. liczby chorych uwzględnionych w rejestrze w kolejnych latach jego funkcjonowania przedstawiono poniżej (Tabela 3). Znaczne różnice pomiędzy liczebnościami dla lat 2006-2008 oraz 2009-2013 wynikają prawdopodobnie z faktu stopniowego uzupełniania bazy danych rejestru i poprawy jakości raportowania. Chorobowość wynosząca 690 osób odpowiada rozpowszechnieniu 1,81/100 000 os. (Tabela 3.).

Tabela 3.
Rozpowszechnienie PNO w Polsce na podstawie danych ESID i GUS [7–10]

Rok	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013 ^a
Rejestr Narodowy	283	307	318	483	536	549	562	562
Ośrodek krakowski	57	72	81	90	93	117	124	128
Razem	340	379	399	573	629	666	686	690
Liczebność populacji wg danych GUS w tys.^b	38 132	38 116	38 116	38 153	38 517	38 526	38 534	38 056 ^c
Rozpowszechnienie na 100 000 os.	0,89	0,99	1,05	1,50	1,63	1,73	1,78	1,81

GUS – Główny Urząd Statystyczny

a) Stan na sierpień 2013 r.

b) Stan na czerwiec analizowanego roku.

c) Prognoza ludności.

Udział PNO związanych z niedoborem przeciwciał w populacji europejskiej objętej rejestrem ESID w latach 2010–2013 utrzymywał się na mniej więcej stałym poziomie, sięgającym 56% (Tabela 4). Obserwowano jednocześnie wzrost odsetka chorych otrzymujących terapię substytucyjną za pomocą Ig z 44,27% w 2010 roku, do 50,65% w 2013 r. Analogiczne dane w odniesieniu do populacji polskiej nie były dostępne. [7]

Tabela 4.
Udział procentowy poszczególnych typów PNO w całkowitej populacji europejskiej objętej rejestrem ESID [7]

Grupa schorzeń	2013 ^a	2012	2011	2010
Zaburzenia z przewagą niedoboru przeciwciał	56,78%	56,14%	56,23%	55,60%
Zaburzenia z przewagą niedoboru limfocytów T	7,38%	7,82%	7,71%	7,62%
Zaburzenia związane z komórkami fagocytującymi	8,89%	8,43%	8,10%	10,22%
Zaburzenia układu dopełniacza	4,82%	4,14%	4,27%	4,73%
Inne dobrze zdefiniowane PNO	13,85%	14,92%	15,46%	16,83%
Zaburzenia związane z dysregulacją układu immunologicznego	3,87%	3,98%	3,77%	1,39%
Zaburzenia związane z odpowiedzią zapalną	2,01%	2,05%	1,93%	1,88%
Zaburzenia odporności nieswoistej	0,98%	1,02%	0,94%	0,00%
Inne niezdefiniowane PNO	1,43%	1,50%	1,59%	1,72%
Liczba chorych uwzględnionych w analizie	18 720	16 547	15 052	13 017

a) Stan na sierpień 2013 r.

Biorąc po uwagę strukturę wieku populacji objętej rejestrem ESID, najliczniejszą grupę (ponad 50%) stanowiły osoby w wieku 16-59 lat. Dzieci do 15. roku życia stanowiły ponad 39% wszystkich przypadków. Udział osób starszych >59. roku życia kształtował się na poziomie 10,28%. (Tabela 5). Również i w tym przypadku analogiczne dane dla populacji polskiej nie były dostępne. [7]

Tabela 5.
Rozkład w poszczególnych grupach wiekowych w całkowitej populacji europejskiej objętej rejestrem ESID [7]

Przedział wiekowy w latach	2013 ^a	2012	2011	2010
<5	4,27%	6,14%	7,30%	8,45%
5-9	15,53%	17,55%	18,66%	19,90%
10-15	19,70%	20,28%	19,97%	18,99%
16-19	9,62%	9,68%	9,81%	9,90%
20-29	15,79%	15,11%	14,61%	14,07%
30-39	9,22%	8,51%	8,28%	8,30%
40-49	8,54%	7,95%	7,73%	7,34%
50-59	7,04%	6,15%	5,75%	5,57%
>59	10,28%	8,62%	7,87%	7,48%
Liczba chorych uwzględnionych w analizie	16 318	14 472	13 487	11 759

a) Stan na sierpień 2013 r.

Analizując powyższe dane, należy mieć na uwadze fakt, że według doniesień literaturowych dane pochodzące z rejestrów nie obejmują wszystkich chorych z PNO, a zatem chorobowość oszacowana na podstawie rejestru może być zaniżona. Doniesienia literaturowe sugerują także, że populacja dorosłych jest w rejestrach niedoreprezentowana (Bousfiha i wsp. [11]).

2.4. Obraz kliniczny

Najczęściej spotykanymi objawami PNO są nawracające zakażenia układu oddechowego, pokarmowego oraz skóry. W porównaniu z zakażeniami występującymi u osób z prawidłowo wykształconym układem immunologicznym, infekcje u chorego z PNO mogą być cięższe, bardziej uporczywe i trudniejsze do zwalczenia. Najczęściej obserwuje się infekcje zatok przynosowych i płuc, zapalenie stawów, infekcje dróg moczowo-płciowych, bakteryjne i wirusowe zapalenie opon mózgowych i infekcje przewodu pokarmowego. W wyniku upośledzenia układu immunologicznego może dochodzić do infekcji mikroorganizmami oportunistycznymi. Przewlekłe zakażenia często prowadzą do poważnych powikłań narządowych i układowych. Ważną wskazówkę diagnostyczną, ułatwiającą rozpoznanie niektórych pierwotnych niedoborów odporności, stanowią rzadko występujące objawy przedmiotowe:

- nieproporcjonalnie skrócona sylwetka z wyraźniejszym skróceniem kończyn niż tułowia,
- hipoplazja chrząstek i włosów,
- bielactwo oczno-skinne,
- upośledzenie umysłowe lekkiego stopnia,
- hiperteloryzm,
- nisko osadzone, odstające uszy z bruzdowanym płatkami małżowiny usznej,
- antymongoidalne ustawienie szpar powiekowych,
- niedorozwój żuchwy. [12–14]

Powikłania PNO przedstawiono w Rozdz. 2.6.

2.5. Diagnostyka

Diagnostyka PNO powinna odbywać się zarówno wśród dzieci, jak i dorosłych, u których występują częste nawracające infekcje. Kolejne kroki podejmowane w procesie rozpoznania schorzenia przedstawiono poniżej:

1. Wywiad lekarski - zebranie szczegółowych informacji o stanie zdrowia pacjenta i przypadkach PNO w rodzinie [12]. Symptomy mogące świadczyć o obecności PNO zestawiono poniżej (Tabela 6).
2. Badanie lekarskie – ocenia ogólny stan zdrowia i kondycję pacjenta. Pozwala zidentyfikować charakterystyczne fizjologiczne i anatomiczne zmiany będące następstwem zaburzeń w funkcjonowaniu układu immunologicznego, do których należą:
 - a. hepatosplenomegalia,
 - b. zanik gruczołów limfatycznych (w tym migdałków),
 - c. trombocytopenia,
 - d. podatność na tworzenie krwinków skórných i wybroczyn,
 - e. niski wzrost,
 - f. nieprawidłowa budowa kości. [12]

3. Określenie typu infekcji – w zależności od rodzaju mikroorganizmu, który dominuje w pojawiających się infekcjach można przypuszczać, jaki typ PNO występuje. [4] Zestawienie patogenów związanych z poszczególnymi kategoriami PNO prezentuje Tabela 7.
4. Badania laboratoryjne:
- morfologia oraz rozmaz krwi – ma na celu wykluczenie nieprawidłowości, które mogłyby wskazywać na zaburzenia w funkcjonowaniu układu immunologicznego; mała liczba krwinek białych może być objawem wrodzonej agranulocytozy, duże ziarnistości cytoplazmatyczne w leukocytach nasuwają podejrzenie zespołu Chediaka i Higashiego; utrzymująca się limfopenia jest charakterystyczna dla wielu niedoborów odporności związanej z limfocytami typu T,
 - pomiar poziomu immunoglobulin IgG, IgM, IgE i IgA w surowicy – ich brak lub niedobór pozwala stwierdzić upośledzenie w funkcjonowaniu limfocytów B,
 - ocena czynności limfocytów B, poprzez określenie miana przeciwciał – dokonuje się pomiaru ilościowego przeciwciał przed i po immunizacji pacjenta; jeżeli nie dochodzi do odpowiedzi immunologicznej po immunizacji, można podejrzewać brak czynności przeciwciał, pomimo ich prawidłowej ilości w osoczu,
 - test proliferacji limfocytów – pozwala na zbadanie aktywności proliferacyjnej limfocytów w odpowiedzi na czynniki stymulujące,
 - testy skórne nadwrażliwości typu późnego – badanie przesiewowe w celu oceny czynności limfocytów T,
 - cytometria przepływowa – pozwala na ocenę liczby poszczególnych typów limfocytów i ich charakterystycznych cech morfologicznych, które mogą wskazywać na defekty ich funkcjonowania,
 - testy biochemiczne badające: poziom i aktywność poszczególnych białek kaskady dopełniacza, poziom odpowiedzi związanej z cytokinami oraz funkcjonalność neutrofilii. [2, 13]
5. Testy genetyczne – prowadzone są w przypadku trudności w jednoznacznej ocenie rodzaju PNO na podstawie obrazu klinicznego i badań laboratoryjnych. Stanowią podstawę do poprawnego zakwalifikowania danego zaburzenia genetycznego. Skupiają się przede wszystkim na potwierdzeniu mutacji w genach, których defekt wywołał PNO. [2, 13]

Tabela 6.
Dziesięć symptomów niedoboru odporność według założeń The Jeffrey Modell Foundation [15]

Symptomy niedoboru odporności	
1	≥ 4 nowe zakażenia ucha / rok
2	≥ 2 poważne zakażenia zatok / rok
3	stosowanie antybiotyku przez ≥ 2 miesiące z niewielkim efektem
4	≥ 2 zapalenia płuc / rok
5	nieprzybieranie na wadze lub zahamowanie prawidłowego rozwoju dziecka
6	nawracające, głębokie ropnie skóry lub innych narządów
7	uporczywe pleśniawki w jamie ustnej lub zakażenia grzybicze na skórze

Symptomy niedoboru odporności	
8	konieczność stosowania antybiotyków dożylnych do leczenia zakażenia
9	≥ 2 zakażenia tkanek głębokich, w tym posocznica
10	PNO w wywiadzie rodzinnym

Tabela 7. Zestawienie patologicznych mikroorganizmów, których infekcje związane są z poszczególnymi kategoriami PNO [4]

Organizm	Deficyt odporności związany z limfocytami B	Deficyt odporności związany z limfocytami T	Mieszany deficyt odporności swoistej (T-B ⁺ i T-B ⁻)	Deficyt odporności związany z komórkami fagocytycznymi	Deficyt odporności związany z kaskadą dopełniacza
Wirusy	Enterowirusy	Wirus Herpes	wszystkie	nd	nd
Mykobakterie	nd	Wszystkie	Wszystkie	Wszystkie	nd
Bakterie	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Campylobacter fetus</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Mycoplasma hominis</i> , <i>Ureaplasma ureolyticum</i>	<i>Salmonella typhi</i>	Tak jak dla niedoboru odporności związanej z limfocytami B, a także: <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Salmonella typhi</i> , oportunistyczne bakterie jelitowe	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Salmonella typhi</i> , <i>Nocardia asteroides</i> , oportunistyczne bakterie jelitowe	Tak jak dla niedoboru odporności związanego z limfocytami B, a w szczególności <i>Neisseria meningitidis</i>
Grzyby	nd	<i>Candida albicans</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Coccidioides immitis</i>	<i>Candida albicans</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Pneumocystis carinii</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Pneumocystis carinii</i>	nd
Pierwotniaki	<i>Giardia lamblia</i>	nd	<i>Toxoplasma gondii</i>	nd	nd

2.6. Powikłania i rokowanie

Rokowanie pacjentów z PNO jest zróżnicowane i zależy w dużej mierze od rodzaju jednostki chorobowej oraz zastosowania odpowiedniej formy terapii. Wczesne wykrycie choroby i zastosowanie leczenia pozwala zmniejszyć częstość infekcji i jednocześnie poważnych powikłań układowych. Do najczęstszych powikłań towarzyszących przewlekłym infekcjom w PNO należą zaburzenia oddechowe, żołądkowo-jelitowe, hepatologiczne, hematologiczne, reumatologiczne, onkologiczne, skórne oraz neurologiczne (Tabela 8). [16]

Tabela 8.
Najczęstsze powikłania towarzyszące przewlekłym infekcjom w PNO [17]

Grupa powikłań	Szczegóły
Oddechowe	<ul style="list-style-type: none"> • Objawy ze strony układu oddechowego • choroba ziarniniakowa w obrębie układu oddechowego • rozstrzeń oskrzeli • zgrubienie ścian oskrzeli
Żołądkowo-jelitowe	<ul style="list-style-type: none"> • Przewlekła biegunka • biegunka infekcyjna • atropia kosmków jelitowych • guzkowaty rozrost tkanki limfatycznej • zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka • niedokrwistość Addisona-Biermera • choroba ziarniniakowa w obrębie przewodu pokarmowego • choroba zapalna jelit
Hepatologiczne	<ul style="list-style-type: none"> • Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby • Zakaźne zapalenie wątroby • powiększenie wątroby • pierwotna żółciowa marskość wątroby • stwardniające zapalenie dróg żółciowych
Hematologiczne	<ul style="list-style-type: none"> • Pierwotna małopłytkowość immunologiczna • autoimmunologiczna anemia hemolityczna • zespół Evansa • neutropenia • komplikacje hematologiczne
Reumatologiczne	<ul style="list-style-type: none"> • Nieokreślone (niezdefiniowane) zapalenie stawów (ang. <i>not specified arthritis</i>) • infekcje kości i stawów • choroby reumatyczne
Onkologiczne	<ul style="list-style-type: none"> • Chłoniaki • nowotwory nabłonkowe
Skórne	<ul style="list-style-type: none"> • Ziarniniaki • infekcje
Neurologiczne	<ul style="list-style-type: none"> • Bakteryjne zapalenie opon mózgowych • wirusowe zapalenie opon mózgowych • choroby neurodegeneracyjne o niezdefiniowanej etiologii

2.7. Leczenie

Wczesne rozpoznanie PNO i wdrożenie odpowiedniego leczenia pozwala zapobiec wielu powikłaniom, a w niektórych zespołach niedoboru odporności istnieje nawet możliwość całkowitego wyleczenia. [2, 18] Leczenie pierwotnych niedoborów odporności odbywa się na trzech poziomach:

- profilaktyka,
- leczenie podtrzymujące,
- leczenie przyczynowe.

W zależności od typu PNO leczenie ma zróżnicowany przebieg. Zasadniczo profilaktyka obejmuje unikanie kontaktu z osobami chorymi, regularną kontrolę stanu zdrowia, a w uzasadnionych przypadkach, stosowanie szczepień ochronnych. Leczenie podtrzymujące w przypadku zaburzeń funkcjonowania limfocytów B oraz zaburzeń mieszanych opiera się na przewlekłej terapii

substytucyjnej za pomocą Ig. Terapia immunoglobulinami może być także zasadna w niektórych zaburzeniach odporności swoistej, natomiast nie stosuje się jej w przypadku zaburzeń w funkcjonowaniu limfocytów T. Niezależnie od rodzaju zaburzeń, w przypadku wystąpienia infekcji, konieczne jest zastosowanie terapii celowanej (antybiotyki, leki przeciwgrzybicze itd.). U niektórych chorych konieczne są działania terapeutyczne polegające na przeszczepie szpiku kostnego/komórek macierzystych, które znajdują zastosowanie w skrajnych niedoborach odporności, związanych najczęściej z upośledzeniem kilku składowych układu immunologicznego, i nie dotyczą pacjentów z zaburzeniami funkcjonowania izolowanych limfocytów B.

Techniką coraz intensywniej badaną i rozwijaną w leczeniu PNO jest terapia genowa. Polega ona na skorygowaniu defektów materiału genetycznego przy użyciu komórek wektorowych. Pomimo obserwowanych pozytywnych efektów terapeutycznych w leczeniu PNO wymaga ona jeszcze wielu badań potwierdzających jej skuteczność i bezpieczeństwo. [13, 18]

Zestawienie strategii leczenia w zależności od rodzaju zaburzenia przedstawiono poniżej (Tabela 9).

Tabela 9.
Zestawienie strategii leczenia w zależności od typu PNO [2, 18]

Typ PNO	Profilaktyka	Leczenie podtrzymujące	Leczenie terapeutyczne
Zaburzenia funkcjonowania limfocytów B	<ul style="list-style-type: none"> unikanie kontaktu z chorymi osobami badania słuchu badania czynności płuc monitorowanie współistniejących jednostek chorobowych 	<ul style="list-style-type: none"> terapia substytucyjna za pomocą Ig antybiotyki leki przeciwgrzybiczne łagodzenie objawów infekcji 	<ul style="list-style-type: none"> terapia genowa
Zaburzenia funkcjonowania limfocytów T	<ul style="list-style-type: none"> unikanie kontaktu z chorymi osobami szczepienia ochronne (z wyjątkiem szczepionek z atenuowanymi mikroorganizmami) 	<ul style="list-style-type: none"> antybiotyki leki przeciwgrzybiczne terapia cytokinami (interferonem-γ) łagodzenie objawów infekcji 	<ul style="list-style-type: none"> przeszczep szpiku kostnego przeszczep komórek macierzystych z krwi obwodowej terapia genowa w skrajnych przypadkach
Zaburzenia mieszane (T^{B+} i T^B)	<ul style="list-style-type: none"> unikanie kontaktu z chorymi osobami szczepienia ochronne (z wyjątkiem szczepionek z atenuowanymi mikroorganizmami) 	<ul style="list-style-type: none"> terapia substytucyjna za pomocą Ig antybiotyki leki przeciwgrzybiczne łagodzenie objawów infekcji 	<ul style="list-style-type: none"> przeszczep szpiku kostnego przeszczep komórek macierzystych z krwi obwodowej terapia genowa w skrajnych przypadkach
Zaburzenia odporności nieswoistej	<ul style="list-style-type: none"> unikanie kontaktu chorymi osobami szczepienia ochronne 	<ul style="list-style-type: none"> antybiotyki leki przeciwgrzybiczne terapia cytokinami (interferonem-γ) w uzasadnionych przypadkach terapia substytucyjna za pomocą Ig łagodzenie objawów infekcji 	<ul style="list-style-type: none"> przeszczep szpiku kostnego w przypadku przewlekłej choroby ziarniniakowej terapia genowa

3. ZALECENIA WYTYCZNYCH PRAKTYKI KLINICZNEJ DOTYCZĄCE POSTĘPOWANIA W PNO WYMAGAJĄCYCH TERAPII SUBSTYTUCYJNEJ ZA POMOCĄ IMMUNOGLOBULIN

W drodze niesystematycznego przeszukania literatury zidentyfikowano i uznano za aktualne **5 opracowań** zawierających zalecenia dotyczące postępowania w PNO wymagających substytucji Ig. Zestawienie odnalezionych dokumentów wraz z datą ich publikacji przedstawia Tabela 10.

Tabela 10.
Zestawienie wytycznych dotyczących postępowania w PNO wymagających substytucji Ig

Nazwa towarzystwa/organizacji	Akronim	Rok publikacji	Ref.
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften ^a	AWMF	2012	[19]
Canadian Blood Services & Canada's National Advisory Committee on Blood and Blood Products	CBS	2010	[20]
UK Primary Immunodeficiency Network	UK-PIN	2009	[17]
Asia Pacific Immunoglobulins in Immunology Expert Group	APIIEG	2009	[21]
Immune Deficiency Foundation	IDF	2009	[22]

a) Niemieckie Zrzeszenie Towarzystw Medycznych.

Populacja docelowa

Terapia substytucyjna za pomocą Ig jest rekomendowana u pacjentów z PNO z brakiem lub poważnie osłabioną produkcją IgG i podatnością na infekcje (AWMF 2012, CBS 2010, UK-PIN 2009, APIIEG 2009, IDF 2009). Według wytycznych AWMF 2012 dotyczy to także niedoboru podklasy IgG z podatnością na infekcje, natomiast wytyczne APIIEG 2009 wskazują w tej sytuacji na niejednoznaczność dostępnych doniesień naukowych. Podawanie Ig powinno zostać rozpoczęte w momencie rozpoznania schorzenia wymagającego substytucji Ig i w większości przypadków kontynuowane jest do końca życia (CBS 2010, APIIEG 2009, IDF 2009).

Rozpoczęcie leczenia

Diagnostyka (UK-PIN 2009, IDF 2009) i terapia substytucyjna za pomocą Ig powinny odbywać się pod nadzorem specjalisty immunologa (CBS 2010, UK-PIN 2009, APIIEG 2009, IDF 2009).

Wybór drogi podania

Dożylna (IVIg) i podskórna (SCIg) podanie immunoglobulin są uważane za równoważne pod względem skuteczności w zakresie zapobiegania infekcjom (AWMF 2012, CBS 2010, APIIEG 2009, UK-PIN 2009). Wytyczne APIIEG 2009 dodatkowo podkreślają zbliżony profil bezpieczeństwa IVIg

Wybór miejsca terapii

Stosowanie SCIg w warunkach domowych należy uważać za równoważne pod względem skuteczności i bezpieczeństwa w stosunku do podania IVIg pod nadzorem lekarza (AWMF 2012).

Przy wyborze miejsca terapii należy uwzględnić:

- preferencje pacjenta (UK-PIN 2009),
- ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych (AWMF 2012, IDF 2009),
- możliwość wykonania i kontroli procesu podania IgG w warunkach domowych (AWMF 2012).

Terapia w warunkach domowych rekomendowana jest pacjentom stosującym się do zaleceń, którzy przeszli szczegółowe szkolenie oraz dobrze współpracują z lekarzami nadzorującymi leczenie (AWMF 2012, APIIEG 2009). Wytyczne CBS 2010 podkreślają, że stosowanie SCIg ze względu na możliwość podania w domu może wiązać się z poprawą jakości życia pacjentów.

Dawkowanie

Celem terapeutycznym jest uzyskanie odpowiedniego poziomu IgG w surowicy krwi. Wskazywane przez wytyczne minimalne stężenie Ig oznaczane przed kolejnym podaniem przedstawia Tabela 12.

Tabela 12.
Minimalne stężenie Ig (oznaczane przed kolejnym podaniem) wg wskazań wytycznych

Wytyczne	AWMF 2012 [19]	CBS 2010 [20]	UK-PIN 2009 [17]	APIIEG 2009 [21]	IDF 2009 [22]
Minimalny poziom Ig	IVIg: 4 g/l SCIg: 7 g/l	7 g/l ^a	bd	dzieci: 5 g/l dorośli: bd	5 g/l

a) W przypadku pacjentów, którzy osiągnęli minimalny poziom Ig ≥ 5 g/l i prezentują dobry obraz kliniczny podnoszenie dawki może nie być konieczne ani korzystne.

W niektórych przypadkach może być konieczne utrzymywanie wyższego stężenia IgG w surowicy krwi. Wytyczne APIIEG 2009 i IDF 2009 wskazują, że poziom przeciwciał >8 g/l redukuje liczbę niektórych infekcji, w szczególności infekcji płucnych. Zalecany przez wytyczne schemat dawkowania Ig przedstawia Tabela 13.

Tabela 13.
Dawkowanie IgG w PNO wymagających substytucji IgG wg wskazań wytycznych

Wytyczne		Dawka początkowa [g/kg m.c.]	Częstość podawania	Dawka podtrzymująca [g/kg m.c.]	Częstość podawania
AWMF 2012 [19]	IVIg	0,5 /mies.	3-4 tyg.	bd	bd
	SCIg	0,5 /mies.	bd	0,1-0,15	1 tydz.
CBS 2010 [20]	IVIg	0,4-0,6 /4 tyg.	4 tyg.	bd	bd
	SCIg	0,1-0,15 /1 tydz.	1 tydz.	bd	bd
UK-PIN 2009 [17]	IVIg	bd	bd	bd	bd
	SCIg	bd	bd	bd	bd

Wytyczne	Dawka początkowa [g/kg m.c.]	Częstość podawania	Dawka podtrzymująca [g/kg m.c.]	Częstość podawania
APIIEG 2009 [21]	IVIg 1 / jednorazowo lub w kilku dawkach podzielonych na przestrzeni kilku dni	bd	0,4-0,6	3-4 tyg.
			0,6 u dorosłych z XLA i CVID 0,8 u dzieci z XLA i CVID	4 tyg.
	SCIg	bd	bd	3-7 dni
IDF 2009 [22]	IVIg	bd	0,4-0,6 /mies.	2-4 tyg.
	SCIg	bd	0,4-0,6 /mies.	1-14 dni

CVID – pospolity zmienny niedobór odporności; m.c. - masa ciała; XLA – agammaglobulinemia sprzężona z chromosomem X

Monitorowanie leczenia

Konieczne jest regularne monitorowanie terapii Ig (AWFM 2012, CBS 2010, UK-PIN 2009, APIIEG 2009, IDF 2009). Wytyczne CBS 2010 wskazują na konieczność przynajmniej corocznej konsultacji specjalistycznej w celu kontroli przebiegu choroby. Wytyczne APIIEG 2009 zalecają odbywanie regularnych wizyt lekarskich co 3-6 miesięcy. Szczegółowe zestawienie częstości fizjologicznych przeprowadzania badań laboratoryjnych i obrazowych podczas terapii substytucyjnej Ig przedstawia Tabela 14.

Tabela 14.
Częstość monitorowania podczas terapii substytucyjnej Ig wg wytycznych praktyki klinicznej

Wytyczne	Częstość monitorowania	Badanie
AWFM 2012 [19]	≤3 mies. - pierwszy rok leczenia	Poziom Ig przed kolejnym podaniem
	≤6 mies. - kolejne lata leczenia	
CBS 2010 [20]	3-6 mies. - dzieci	Poziom Ig przed kolejnym podaniem
	6-12 mies. - dorośli	
UK-PIN 2009 [17]	bd	Obecność infekcji
APIIEG 2009 [21]	každorazowo	Ciśnienie krwi, wzrost i masa ciała u dzieci
	3-6 mies.	Poziom Ig przed kolejnym podaniem, testy wątrobowe, morfologia krwi, kreatynina
	6 mies.	Wzrost i masa ciała osoby u osób dorosłych
	12 mies.	Spirometria
IDF 2009 [22]	6-12 mies.	Poziom Ig przed kolejnym podaniem, testy wątrobowe, kreatynina, spirometria – w przypadku nasilenia choroby
	12 mies.	Wydajność oddechowa, RTG klatki piersiowej i/lub zatok

Podsumowanie

Zestawienie najistotniejszych z punktu widzenia przedmiotowej analizy zaleceń sformułowanych w wytycznych praktyki klinicznej przedstawia Tabela 15.

Tabela 15.
Podsumowanie wytycznych

Zalecenia	AWMF 2012 [19]	CBS 2010 [20]	UK-PIN 2009 [17]	APIEG 2009 [21]	IDF 2009 [22]
Terapia substytucyjna Ig jest zalecana u pacjentów z PNO z brakiem lub poważnie osłabioną produkcją IgG i podatnością na infekcje	■	■	■	■	■
Diagnostyka i terapia substytucyjna Ig powinny odbywać się pod nadzorem specjalisty immunologa	■	■	■	■	■
IVIg i SCIg są uważane za równoważne pod względem skuteczności	■	■	■	■	■
IMiG nie są zalecane	■	■	■	■	■
Aktualnie dostępne produkty lecznicze Ig są uznawane za równoważne	■	■	■	■	■
Stosowanie SCiG w warunkach domowych i podanie IViG pod nadzorem lekarza są uznawane za równoważne	■	■	■	■	■
Minimalne stężenie Ig oznaczane przed kolejnym podaniem powinno wynosić:	■	■	■	■	■
Schemat dawkowania powinien zostać indywidualnie dostosowany do potrzeb pacjenta	■	■	■	■	■
Konieczne jest regularne monitorowanie leczenia	■	■	■	■	■

a) W przypadku pacjentów, którzy osiągnęli minimalny poziom Ig ≥ 5 g/l i prezentują dobry obraz kliniczny podnoszenie dawki może nie być konieczne ani korzystne.

4. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI

4.1. Normalna immunoglobulina ludzka

Normalna immunoglobulina ludzka zawiera przede wszystkim nienaruszoną czynnościowo immunoglobulinę G (IgG) o szerokim spektrum przeciwciał przeciwko czynnikom zakaźnym. Pozyskiwana jest na drodze frakcjonowania osocza ludzkiego. W produkcie leczniczym znajdują się przeciwciała IgG obecne w normalnej populacji. Rozkład podklas IgG jest proporcjonalny do występującego w naturalnym osoczu ludzkim. [23–25]

Mechanizm działania polega na substytucji pozwalającej na uzyskanie prawidłowego poziomu IgG. W przypadku podania leku ze wskazań innych niż leczenie substytucyjne, mechanizm działania nie został w pełni wyjaśniony, lecz wiadomo, że obejmuje efekty immunomodulacyjne. [23–25]

4.1.1. Normalna immunoglobulina ludzka podawana dożylnie (IVIg)

Grupa farmakoterapeutyczna [23, 24]

Normalne immunoglobuliny ludzkie do podawania donaczyniowego (kod ATC: J06BA02).

Skład jakościowy i ilościowy [23, 24]

1 ml produktu leczniczego **Kiovig** zawiera 100 mg białka o czystości $\geq 98\%$ IgG.

Przybliżona zawartość poszczególnych podklas IgG: IgG₁ $\geq 56,9\%$, IgG₂ $\geq 26,6\%$, IgG₃ $\geq 3,4\%$, IgG₄ $\geq 1,7\%$. Maksymalna zawartość IgA wynosi 140 mcg/ml.

Produkt leczniczy **Gammagard S/D** występuje w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do infuzji. Może być rekonstruowany do roztworu o stężeniu 50 mg/ml lub 100 mg/ml o czystości $\geq 90\%$ IgG.

Przybliżona zawartość poszczególnych podklas IgG: IgG₁ $\geq 56,9\%$, IgG₂ $\geq 16,0\%$, IgG₃ $\geq 3,3\%$, IgG₄ $\geq 0,3\%$. Maksymalna zawartość IgA wynosi 3 mcg/ml w 5% roztworze.

Wskazania do stosowania [23, 24]

Wskazania do stosowania produktów leczniczych Kiovig i Gammagard S/D obejmują:

1. Leczenie substytucyjne u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat):

- zespoły pierwotnych niedoborów odporności z upośledzeniem wytwarzania przeciwciał,

- hipogammaglobulinemia i nawracające zakażenia bakteryjne u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, u których zawiodło profilaktyczne leczenie antybiotykami,
 - hipogammaglobulinemia i nawracające zakażenia bakteryjne u pacjentów w fazie plateau szpiczaka mnogiego, którzy nie reagowali na profilaktyczną immunizację pneumokokową,
 - hipogammaglobulinemia u pacjentów po alogenicznym przeszczepie komórek macierzystych,
 - wrodzony zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS) i nawracające zakażenia,
 - wcześniaki z małą masą urodzeniową (wyłącznie Gammagard S/D).
2. Immunomodulacja u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat):
- pierwotna małopłytkowość immunologiczna u pacjentów z dużym ryzykiem krwawień albo przed zabiegiem chirurgicznym w celu skorygowania liczby płytek krwi,
 - zespół Guillain-Barré,
 - choroba Kawasaki,
 - wieloogniskowa neuropatia ruchowa (wyłącznie Kiovig).
3. Alogeniczny przeszczep szpiku (wyłącznie Gammagard S/D).

Dawkowanie i sposób podawania w pierwotnych niedoborach odporności [23, 24]

Leczenie substytucyjne należy rozpocząć i monitorować pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu niedoborów odporności. Może zachodzić potrzeba ustalenia indywidualnej dawki leku dla każdego pacjenta w zależności od odpowiedzi farmakokinetycznej i klinicznej.

W dawkowaniu należy kierować się następującymi wskazówkami:

- schemat dawkowania powinien doprowadzić do osiągnięcia stężenia minimalnego IgG (oznaczanego przed kolejnym wlewem dożylnym) o wartości co najmniej 5 do 6 g/l,
- zrównoważenie poziomu przeciwciał wymaga od 3 do 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia,
- zalecana dawka początkowa wynosi od 0,4 do 0,8 g/kg, po czym podaje się dawkę $\geq 0,2$ g/kg co 3 do 4 tygodni,
- do osiągnięcia stężenia minimalnego wymagana jest dawka rzędu 0,2-0,8 g/kg/miesiąc,
- odstęp pomiędzy dawkami po osiągnięciu stanu stacjonarnego wynosi od 3 do 4 tygodni.

IVIg należy podawać we **wlewie dożylnym** z początkową prędkością wynoszącą 0,5 ml/kg/godz. W przypadku produktu leczniczego Gammagard S/D podawanie należy rozpocząć od stężenia 50 mg/ml. Przy dobrej tolerancji prędkość podawania można stopniowo zwiększać. Istnieją przesłanki, że pacjenci dorośli z PNO mogą tolerować szybkość podawania do 8 ml/kg/godz.

Zdarzenia niepożądane [23, 24]

- **Występujące bardzo często:** bóle głowy¹, kaszel, nudności¹, wymioty¹, bóle kończyn, gorączka, zmęczenie.

¹ Występujące często w przypadku Gammagard S/D.

- **Występujące często:** zapalenie oskrzeli, zapalenie jamy nosowej i gardła, niedokrwistość, limfadenopatia, nadwrażliwość, bezsenność, lęk, zawroty głowy, migrena, parestezje, zaburzenia czucia skórno, zapalenie spojówek, zawroty głowy, tachykardia, zaczerwienienie twarzy, nadciśnienie tętnicze, wydzielina z nosa, astma, przekrwienie śluzówki jamy nosowej, bóle jamy ustnej i gardła, biegunka, ból brzucha, świąd, wysypka, pokrzywka, wysypka rumieniowata, swędząca wysypka, bóle pleców, ból mięśni, kurcze mięśni, osłabienie mięśni, dolegliwości grypopodobne, dyskomfort w klatce piersiowej, ucisk w klatce piersiowej, osłabienie, złe samopoczucie, obrzęki obwodowe, ból/obrzęk/odczyn w miejscu podania, dreszcze, podwyższona temperatura ciała, gorączka, podwyższone ciśnienie krwi, zmniejszenie liczby krwinek białych, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, skłonność do siniaków.
- **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:** istnieje ryzyko wystąpienia: reakcji nadwrażliwości (reakcji anafilaktycznej), reakcji zakrzepowo-zatorowej (zawał mięśnia sercowego, incydent naczyniowo-mózgowy, w tym udar, zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich), ostrej niewydolności nerek, ostrego poprzetoczeniowego uszkodzenia płuc, zespołu aseptycznego zapalenia opon mózgowych, niedokrwistości hemolitycznej, interakcji z testami serologicznymi, niskiego, lecz niemożliwego do całkowitego wykluczenia ryzyka przeniesienia czynników zakaźnych.

Status rejestracyjny [23, 24, 26]

Produkt leczniczy **Kiovig** został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie Baxter AG przez Komisję Europejską dnia 19 stycznia 2006 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 6 grudnia 2010 r. Na terenie USA i Kanady produkt leczniczy Kiovig zarejestrowany jest pod nazwą handlową Gammagard Liquid.

Produkt leczniczy **Gammagard S/D** został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie Baxter Polska Sp. z o.o. przez prezesa URPL 22 marca 1988 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 26 marca 2008 r.

Dane na temat daty rejestracji pozostałych produktów leczniczych IVIg dopuszczonych aktualnie do obrotu na terytorium Polski przedstawia Tabela 16.

Status refundacyjny [27–29]

Aktualnie finansowanie produktów leczniczych **Kiovig** i **Gammagard S/D** w terapii PNO odbywa się w ramach programu lekowego „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci”. W przypadku dorosłych finansowanie produktów leczniczych **Kiovig** i **Gammagard S/D** może odbywać się w ramach leczenia szpitalnego. Pacjenci otrzymują terapię bezpłatnie.

Tabela 16.
Preparaty IVIg dopuszczone do obrotu na terytorium Polski zgodnie z Urzędowym Wykazem Produktów Leczniczych z dnia 12 kwietnia 2013 r. [30–33]

Produkt leczniczy	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Polski	Status refundacyjny	
		Dzieci	Dorośli
Flebogamma	bd	PL	LSz
Flebogamma DIF	23 sierpnia 2007 r.	PL	LSz
Gamunex 10%	bd	x	LSz
Ig Vena	11 maja 2007 r.	PL	LSz
Intratect	bd	x	LSz
Octagam	bd	PL	LSz
Pentaglobin	bd	PL	LSz
Privigen	25 kwietnia 2008 r.	x	LSz
Sandoglobulin P	31 stycznia 1995 r.	PL	LSz

PL – refundacja w ramach programu lekowego; LSz – refundacja w ramach leczenia szpitalnego

4.1.2. Normalna immunoglobulina ludzka podawana podskórnie (SCIg)

Grupa farmakoterapeutyczna [25]

Normalne immunoglobuliny ludzkie do podawania pozanaczyniowego (kod ATC: J06BA01).

Skład jakościowy i ilościowy [25]

1 ml produktu leczniczego **Subcuvia** zawiera 160 mg białka ludzkiego o czystości $\geq 95\%$ Ig.

Przybliżona zawartość poszczególnych podklas IgG: IgG₁: 45-75%, IgG₂: 20-45%, IgG₃: 3-10%, IgG₄: 2-8%. Maksymalna zawartość IgA wynosi 4,8 mg/ml.

Wskazania do stosowania [25]

1. **Terapia substytucyjna u dorosłych i dzieci w przypadkach zespołów pierwotnych niedoborów odporności, takich jak:**
 - wrodzona agammaglobulinemia i hipogammaglobulinemia,
 - pospolity zmienny niedobór odporności,
 - ciężki złożony niedobór odporności,
 - niedobory podklas IgG z nawracającymi zakażeniami.
2. Terapia substytucyjna w szpiczaku mnogim lub przewlekłej białaczce limfatycznej z ciężką wtórną hipogammaglobulinemią i nawracającymi zakażeniami.

Dawkowanie i sposób podawania w pierwotnych niedoborach odporności [25]

Leczenie substytucyjne należy rozpocząć i monitorować pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu niedoborów odporności. Może zachodzić potrzeba ustalenia indywidualnej dawki leku dla każdego pacjenta w zależności od odpowiedzi farmakokinetycznej i klinicznej.

W dawkowaniu należy kierować się następującymi wskazówkami:

- dawka powinna być dostosowana tak, aby utrzymać poziom krążących IgG w granicach co najmniej 4-6 g/l,
- schemat dawkowania powinien umożliwić osiągnięcie stałego poziomu IgG (mierzonego przez następną infuzją),
- pacjent może wymagać podania dawki nasycającej, wynoszącej wg ChPL co najmniej 0,2-0,5 g/kg masy ciała w ciągu tygodnia (0,1-0,15 g/kg masy ciała w ciągu jednego dnia), przy czym wg wytycznych praktyki klinicznej dawka początkowa powinna wynosić od 0,1 do 0,15 g/kg masy ciała w ciągu tygodnia [20],
- po osiągnięciu stałego poziomu IgG podaje się w jednakowych odstępach czasu dawki podtrzymujące, aż do osiągnięcia skumulowanej dawki miesięcznej rzędu 0,4 do 0,8 g/kg masy ciała,
- należy oznaczyć stężenia minimalne w celu dostosowania dawek i odstępu pomiędzy dawkami.

Podanie podskórne można przeprowadzić w **warunkach domowych**. Wówczas zaleca się stosowanie początkowej prędkości 10 ml/godzinę/pompę. Prędkość podawania można zwiększać przy każdym kolejnym wstrzyknięciu o 1 ml/godzinę/pompę. Zalecana prędkość maksymalna wynosi 20 ml/godzinę/pompę. Równocześnie można podawać preparat przy pomocy więcej niż jednej pompy. Miejsce wstrzykiwania należy zmieniać każdorazowo po podaniu 5–15 ml.

W wyjątkowych przypadkach, gdy podawanie podskórne jest niemożliwe, preparaty SCIg można podawać domięśniowo.

Zdarzenia niepożądane [25]

- **Występujące bardzo często:** brak,
- **Występujące często:** krwotok/ból/krwiak/rumień w miejscu wstrzyknięcia, dreszcze.
- **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:** istnieje ryzyko wystąpienia reakcji alergicznej lub anafilaktycznej, interakcji z testami serologicznymi oraz niskiego, lecz niemożliwego do całkowitego wykluczenia, przeniesienia czynników zakaźnych.

Status rejestracyjny [25, 26]

Produkt leczniczy **Subcuvia** został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie Baxter Polska Sp. z o.o. przez Prezesa URPL 2 listopada 2005 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 23 grudnia 2008 r. Dane na temat daty rejestracji

pozostałych produktów leczniczych SCIg, dopuszczonych aktualnie do obrotu na terytorium Polski przedstawia Tabela 17.

Status refundacyjny [27–29]

Aktualnie finansowanie produktu leczniczego **Subcuvia** w terapii PNO odbywa się w ramach programu lekowego „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci”. W przypadku dorosłych finansowanie produktu leczniczego Subcuvia może odbywać się w ramach leczenia szpitalnego. Pacjenci otrzymują terapię bezpłatnie.

Tabela 17.
Preparaty SCIg dopuszczone do obrotu na terytorium Polski zgodnie z Urzędowym Wykazem Produktów Leczniczych z dn. 12 kwietnia 2013 r. [34–36]

Produkt leczniczy	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenia	Status refundacyjny	
		Dzieci	Dorośli
Gammanorm	bd	PL	LSz
Hizentra	14 kwietnia 2011 r.	PL	LSz
Vivaglobin	15 lutego 2006 r.	PL	LSz

PL – refundacja w ramach programu lekowego; LSz – refundacja w ramach leczenia szpitalnego

5. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA

5.1. Cel wstępnej analizy klinicznej

Celem wstępnej analizy klinicznej było oszacowanie ilości i jakości dostępnych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii substytucyjnej za pomocą Ig u pacjentów z PNO.

Terapia immunoglobulinami polega na uzupełnianiu ilościowych lub jakościowych niedoborów cząsteczek naturalnie występujących w organizmie osoby zdrowej. Nie istnieje alternatywny sposób postępowania u osób z PNO niż terapia substytucyjna za pomocą Ig. Zgodnie z zaleceniami wytycznych rekomendowane jest dożylnie lub podskórne podanie Ig, natomiast stosowane początkowo podanie domięśniowe (IMIg) nie jest obecnie zalecane (Rozdz. 3).

W związku z powyższym, jako interwencję we wstępnej analizie klinicznej wskazano **terapię substytucyjną za pomocą Ig podawanych dożylnie lub podskórnie**, a za główny cel analizy obrano określenie, jakiego rodzaju badania kliniczne zostały dotychczas przeprowadzone w przedmiotowym problemie zdrowotnym i scharakteryzowanie ich pod względem:

- interwencji (droga podania, schemat dawkowania, miejsce terapii, tj. dom lub szpital),
- komparatora w przypadku badań porównawczych,
- ocenianych punktów końcowych,
- metodyki (badanie eksperymentalne, obserwacyjne etc.).

5.2. Metodyka wstępnej analizy klinicznej

W pierwszej kolejności poszukiwano wiarygodnych przeglądów systematycznych. W tym celu dokonano przeszukania baz [REDAKTOWANE] oraz [REDAKTOWANE] za pomocą słów kluczowych: [REDAKTOWANE].

W następnej kolejności w drodze analizy odnalezionych opracowań wtórnych dokonano identyfikacji badań pierwotnych. Do wstępnej analizy klinicznej włączono badania spełniające kryteria przedstawione poniżej (Tabela 18). Charakterystykę badań włączonych do wstępnej analizy klinicznej przeprowadzono przede wszystkim w oparciu o informacje dostępne w opracowaniach wtórnych.

Tabela 18.
Kryteria włączenia do wstępnej analizy klinicznej

Obszar	Kryteria włączenia
Populacja	PNO wymagające substytucji Ig
Interwencja	IVIg, SCIg
Komparator	Każdy, również powyższe (IVIg, SCIg) w przypadku różnych dróg podania, schematów dawkowania, miejsca terapii, produktu leczniczego
Punkty końcowe	Wszystkie
Metodyka	Badania pierwotne eksperymentalne (porównawcze: RCT/nRCT i jednoramienne) oraz obserwacyjne (kohortowe, kliniczno-kontrolne, serie przypadków)

5.3. Wyniki wstępnej analizy klinicznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono cztery opracowania zawierające obszerny, systematyczny przegląd literatury na temat terapii substytucyjnej za pomocą Ig u pacjentów z PNO:

- **Lingman-Framme 2013** [37] – przegląd systematyczny dotyczący porównania IVIg vs SCIg,
- **Abolhassani 2012** [38] – przegląd systematyczny dotyczący porównania terapii domowej SCIg względem terapii IVIg w warunkach szpitalnych,
- **Orange 2012** [39] – przegląd systematyczny oceniający korelację pomiędzy dawką SCIg a poziomem Ig w surowicy i skutecznością w zakresie zapobiegania infekcjom,
- **Shehata 2010** [20] – wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez *Canadian Blood Services & Canada's National Advisory Committee on Blood and Blood Products* (omawiane uprzednio w Rozdz. 3).
- **Simoens 2010** [40] – przegląd literatury dotyczącej produktu leczniczego Kiovig.

W powyższych opracowaniach analizowano łącznie 181 badań klinicznych, przy czym po wyłączeniu duplikatów oraz analiz ekonomicznych, ostatecznie pozostały 63 badania. Spośród analizowanych prac 9 było badaniami RCT, w tym:

- 2 dotyczyły porównania IVIg vs IMIg,
- 2 dotyczyły porównania SCIg vs IVIg, z czego 1 uwzględniało podanie domowe SCIg,
- 5 dotyczyło porównania różnych schematów dawkowania IVIg.

Pozostałe badania miały charakter badań obserwacyjnych porównawczych lub jednoramiennych. Niezależnie od metodyki najwięcej prac dotyczyło porównania SCIg względem IVIg (21 badań), w tym 11 badań oceniało terapię domową SCIg względem IVIg w warunkach szpitalnych. Nie zidentyfikowano badań porównujących terapię substytucyjną Ig z placebo, natomiast pojedyncze prace oceniały Ig względem braku terapii (Tabela 14). Szczegółowa charakterystyka odnalezionych badań znajduje się w Aneksie (Rozdz. 14.1).

Tabela 19.
Dostępność dowodów naukowych dotyczących terapii substytucyjnej Ig u pacjentów z PNO

Porównanie	Metodyka	Liczba porównań ^a	Łączna liczba pacjentów (min i max w badaniach)	Min i max okres obserwacji
IVIg vs brak terapii	RCT	x	x	x
	nRCT	3 ^b	49 (7–25)	bd
SCIg vs brak terapii	RCT	x	x	x
	nRCT	1 ^c	25	bd
IVIg vs IMIg	RCT	2	32 (12–20)	od 1 roku do 7–28 mies.
	nRCT	6	226 (5–132)	od 12 tyg. do 3 lat
SCIg vs IMIg	RCT	x	x	x
	nRCT	2	157 (25–132)	bd
Badania jednoramienne dla IVIg	RCT	nd	nd	nd
	nRCT	16	685 (9–224)	od 10 mies. do 11,5 roku
Badania jednoramienne dla SCIg	RCT	nd	nd	nd
	nRCT	7	283 (12–65)	od 24 tyg. do >15 mies.
SCIg vs IVIg ogółem ^d	RCT	2	41 (11–30)	od 6 mies. do 2 lat
	nRCT	19	2054 (11–1243)	od 43 tyg. do 2 lata
Podanie domowe SCIg vs podanie w szpitalu IVIg	RCT	1	11	6 mies.
	nRCT	10	330 (11–65)	od 6 mies. do 12 mies.
Różne schematy dawkowania IVIg	RCT	4	111 (12–43)	od 1 roku do 34 mies.
	nRCT	2	19 (8–11)	od 1 roku do 2 lat
Różne preparaty IVIg	RCT	1	172	9 mies.
	nRCT	x	x	x
Różne preparaty SCIg	RCT	x	x	x
	nRCT	1	20	bd
Różne schematy dawkowania / sposobów podania SCIg	RCT	x	x	x
	nRCT ^e	2	269 (104–165)	bd

a) Liczba porównań przewyższa liczbę badań, ze względu na to, że w niektórych badaniach uczestniczyły więcej niż dwa ramiona.

b) Co najmniej jedno z badań to badanie typu „przed-po” (BAS – *before after study*).

c) Badanie typu BAS.

d) Poniższe badania uwzględniają badania dotyczące porównania podanie domowe SCIg vs podanie w szpitalu IVIg.

e) Jedno z badań dotyczyło porównania techniki podawania *rapid push vs pump infusion*.

6. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH

6.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce

Ludzkie immunoglobuliny w terapii pierwotnych niedoborów odporności finansowane są w Polsce ze środków publicznych, a pacjenci nie ponoszą kosztów leczenia. Finansowanie odbywa się na dwóch drogach:

- w przypadku dzieci w ramach programu lekowego (Obwieszczenie MZ z dn. 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r. Załącznik B.17.: „**Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci**” [28]),
- w przypadku dorosłych w ramach leczenia szpitalnego (Zarządzenie Nr 72/2011/DSOZ Prezesa NFZ z dn. 20 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne z późniejszymi zmianami, w ramach świadczenia „**Leczenie przetoczeniami immunoglobulin**” [29]).

Zestawienie produktów leczniczych Ig dopuszczonych do obrotu na terytorium Polski zgodnie z Urzędowym Wykazem Produktów Leczniczych z dn. 12 kwietnia 2013 r. (stan na dzień 31 stycznia 2013 r.) wraz ze wskazaniem ich statusu refundacyjnego przedstawiono poniżej (Tabela 20).

Tabela 20.
Status refundacyjny w Polsce opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie [28, 29]

Produkt leczniczy	Producent	Kategoria dostępności	Sposób finansowania	
			Dzieci	Dorośli
IVIg				
Kiovig	Baxter	Rp.	Bezpl. PL	Bezpl. LSz
Flebogamma	Grifols	Rp.	Bezpl. PL	Bezpl. LSz
Flebogamma DIF	Grifols	Rp.	Bezpl. PL	Bezpl. LSz
Gammagard S/D	Baxter	Rp.	Bezpl. PL	Bezpl. LSz
Gamunex 10%	Talecris Biotherapeutics (obecnie Grifols)	Rp.	x	Bezpl. LSz
Ig Vena	Kedrion	Rp.	Bezpl. PL	Bezpl. LSz
Intratect	Biotest Pharma	Rp.	x	Bezpl. LSz
Octagam	Octapharma	Rp.	Bezpl. PL	Bezpl. LSz
Pentaglobin	Biotest Pharma	Rp.	x	Bezpl. LSz
Privigen	CSL Behring	Rp.	Bezpl. PL	Bezpl. LSz
Sandoglobulin P	Imed Poland	Rp.	Bezpl. PL	Bezpl. LSz
SCIg				
Subcuvia	Baxter	Rp.	Bezpl. PL	Bezpl. LSz

Produkt leczniczy	Producent	Kategoria dostępności	Sposób finansowania	
			Dzieci	Dorośli
Gammanorm	Octapharma	Rp.	Bezpl. PL	Bezpl. LSz
Hizentra	CSL Behring	Rp.	Bezpl. PL	Bezpl. LSz
Vivaglobin	CSL Behring	Rp.	Bezpl. PL	Bezpl. LSz

PL – Program lekowy; LSz – leczenie szpitalne

6.2. Rekomendacje finansowe

Na stronie internetowej Agencji Ochrony Technologii Medycznych zidentyfikowano opinię Rady Przejrzystości AOTM, w której rekomenduje ona utworzenie odrębnych grup limitowych dla immunoglobulin ze względu na drogę podania:

- immunoglobuliny w postaci roztworów do wstrzykiwań podawanych podskórnie,
- immunoglobuliny w postaci roztworów do wstrzykiwań podawanych domięśniowo,
- immunoglobuliny w postaci roztworów do infuzji podawanych we wlewach.

Stanowisko zostało uzasadnione zapisami ustawy o refundacji leków, z której wynika, że droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna mogą być podstawą do utworzenia odrębnej grupy limitowej w przypadku, gdy w istotny sposób wpływają na efekt zdrowotny. Rada Przejrzystości AOTM uznała, że dostępne dowody naukowe wskazują na porównywalną skuteczność preparatów Ig niezależnie od drogi ich podania, przy czym w przypadku podania podskórnego obserwowano mniejszą liczbę zdarzeń niepożądanych i większe bezpieczeństwo stosowania. Ponadto, podanie podskórne preparatów immunoglobulin u niektórych pacjentów stanowi jedyną możliwą drogę podania. [41]



Pozostałe agencje organizacje działające w Wielkiej Brytanii (NICE, NHS Scotland), Australii (PBAC), Kanadzie (CADTH) i Szwecji (SBU) nie przedstawiły swojego stanowiska odnośnie finansowania Ig w omawianym wskazaniu (Tabela 21).

Tabela 21.
Rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie

Lek	AOTM	NICE	NHS Scotland	HAS	CADTH	PBAC
IVIg	BR ^a	BR	BR	R [42, 43]	BR	BR
SCIg	BR ^a	BR	BR	R [44]	BR	BR

R – rekomenduje; NR – nie rekomenduje; BR – brak rekomendacji

a) Wydano opinię w sprawie utworzenia odrębnych grup limitowych w zależności od drogi podania Ig. [41]

7. ANALIZA KOSZTÓW

7.1. Dawkowanie

Dawkowanie Ig określono w oparciu o aktualne ChPL oraz wytyczne praktyki klinicznej. Sposób podawania Ig zakłada rozpoczęcie terapii od dawki nasycającej, a następnie po uzyskaniu pożądanego poziomu IgG, leczenie jest kontynuowane za pomocą indywidualnie dobranego schematu dawkowania. Zakres możliwych dawek terapeutycznych jest szeroki. Na potrzeby niniejszego opracowania przeprowadzono oszacowanie kosztów IVIg oraz SCIg w oparciu o minimalną i maksymalną miesięczną dawkę podtrzymującą (Tabela 20).

Tabela 22.
Dawkowanie IVIg i SCIg

Lek	Dawka początkowa	Dawka podtrzymująca	Źródło
IVIg	0,4-0,8 g/kg, następnie $\geq 0,2$ g/kg co 3 do 4 tyg.	0,2-0,8 g/kg/miesiąc	ChPL
SCIg	0,1-0,15 g/kg/tydzień	0,4-0,8 g/kg/miesiąc	ChPL, wytyczne

7.2. Ceny leków

Finansowanie Ig odbywa się w ramach programu lekowego (dzieci) oraz leczenia szpitalnego (dorośli). W ramach programu lekowego Ig finansowane są w obrębie dwóch grup limitowych: 1066.0 – Immunoglobulinum humanum oraz 1066.1 – Immunoglobulinum humanum subcutaneum, dla których wysokość limitu finansowania określa Obwieszczenie MZ. W leczeniu szpitalnym Ig finansowane są w ramach świadczenia „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin” (kod produktu 5.53.01.0001401), którego wycenę reguluje Zarządzenie Prezesa NFZ (Tabela 21).

Na potrzeby niniejszego opracowania ceny IVIg oraz SCIg przedstawiono w przeliczeniu na 1 g produktu leczniczego (Tabela 21).

Tabela 23.
Cena za 1 gram IVIg i SCIg

Lek	Program lekowy	Źródło	Leczenie szpitalne	Źródło
IVIg	171,72 zł/1 g ^a	Obwieszczenie MZ [28]	312 zł (6 pkt) ^b /1 g	Zarządzenie Prezesa NFZ [29]
SCIg	186,03 zł/1 g ^a	Obwieszczenie MZ [28]	312 zł (6 pkt) ^b /1 g	Zarządzenie Prezesa NFZ [29]

a) Na podstawie limitu finansowania.

b) Przyjęto wycenę punktowa wynoszącą 52 zł [45]

Do całkowitego kosztu terapii pacjentów z PNO, poza kosztem Ig należy dodatkowo doliczyć koszty związane z jednodniową hospitalizacją oraz koszty związane z realizacją programu lekowego. Hospitalizacja związana z przetoczeniem Ig jest aktualnie wyceniona na 5 pkt (260,00 zł) za osobodzień. Podanie Ig w ramach programu lekowego może być rozliczone jednym z czterech możliwych świadczeń, których wycena wynosi od 2 pkt do 10 pkt za osobodzień, co oznacza koszt od 104,00 zł do nawet 520,00 zł. Dodatkowo w przypadku programu lekowego doliczane są koszty diagnostyki wycenione na 9 pkt (468,00 zł) w skali roku (Tabela 25).

Tabela 25.
Koszty świadczeń zdrowotnych związanych z realizacją programu lekowego oraz leczeniem szpitalnym [29, 46]

Świadczenie	Kod	Wymiar	Program lekowy ^a		Leczenie szpitalne ^a	
			Pkt	PLN	Pkt	PLN
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	5.08.07.0000001	1 osobodzień	9	468,00	x	x
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci	5.08.07.0000002	1 osobodzień	10	520,00	x	x
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	5.08.07.0000003	1 osobodzień	9	468,00	x	x
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	5.08.07.0000004	1 osobodzień	2	104,00	x	x
Diagnostyka w programie leczenia pierwotnych niedoborów odporności u dzieci	5.08.08.0000024	Ryczałt roczny	9	468,00	x	x
Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin	5.52.01.0001464	1 osobodzień	x	x	5	260,00

a) Przyjęto wycenę punktową wynoszącą 52 zł. [45]

8. ROZPOWSZECHNIENIE

Niniejszą analizę przeprowadzono w oparciu o dane pochodzące z rejestru Europejskiego Towarzystwa Niedoborów Odporności (ESID Online Registry), w którym zaprezentowano dane dla populacji ogólnej zgłoszonej do rejestru. W rejestrze nie przedstawiono natomiast danych dla Polski. [7]

Najstarsze dane dotyczące rozpowszechnienia terapii ze względu na drogę podania pochodzą z 2006 r. Zgodnie z nimi, odsetek chorych stosujących terapię substytucyjną Ig wśród wszystkich chorych z PNO wahał się na przestrzeni lat 2006–2013 w zakresie od [REDACTED]. Wśród pacjentów stosujących terapię substytucyjną Ig, najczęstszym wyborem była forma dożylna, niemniej jednak w ostatnich latach obserwowano wyraźny wzrost odsetka chorych stosujących Ig podskórną. W 2006 r. IVIg stosowało [REDACTED] wszystkich otrzymujących Ig, natomiast w 2013 r. odsetek ten [REDACTED] co oznacza spadek [REDACTED] w przeciągu 7 lat. Odwrotny trend obserwowalny jest dla SCIg. W przeciągu 7 lat, odsetek chorych stosujących tę metodę podania zwiększył się dwukrotnie: [REDACTED]. Odsetek pacjentów stosujących IMIg jest marginalny i w żadnym z analizowanych lat nie przekroczył [REDACTED]. Szczegółowe dane na temat rozpowszechnienia danego typu terapii przedstawiono poniżej [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

9. UZASADNIENIE WYBORU KOMPARATORÓW

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim terapie, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione przez ocenianą interwencję. Zgodnie z zaleceniem wytycznych AOTM oceniana interwencja powinna zostać porównana z technologią medyczną (lub technologiami) spełniającą następujące cechy:

- najczęściej stosowana,
- najtańsza,
- najskuteczniejsza,
- zgodna ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Ponadto wytyczne AOTM wskazują, że komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim.

Podejmując się wyboru komparatorów w przedmiotowym problemie decyzyjnym należy mieć na uwadze fakt, że terapia immunoglobulinami jest terapią substytucyjną, tj. polega na uzupełnianiu ilościowych lub jakościowych niedoborów cząsteczek naturalnie występujących w organizmie osoby zdrowej. Aktualnie w przypadku chorych z pierwotnymi niedoborami odporności wymagającymi substytucji immunoglobulin nie są dostępne alternatywne sposoby postępowania.

W lecznictwie znajdują się produkty immunoglobulin przeznaczone do podawania dożylnego (IVIg), podskórnego (SCIg) oraz domięśniowego (IMIg). Wytyczne praktyki klinicznej zgodnie rekomendują stosowanie dożylnego oraz podskórnej drogi podania, natomiast preparaty IMIg nie są aktualnie zalecane. Wybór pomiędzy IVIg a SCIg uzależniony jest od decyzji lekarza. Dodatkowo, w przypadku wyboru podskórnej drogi podania, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnym oraz zaleceniami wytycznych istnieje możliwość zastosowania terapii w warunkach domowych, mogącej przyczynić się do poprawy jakości życia pacjentów. Terapia za pomocą IVIg jest prowadzona wyłącznie pod bezpośrednim nadzorem personelu medycznego, tj. w warunkach szpitalnych lub ambulatoryjnych.

Zarówno IVIg jak i SCIg dostępne są w warunkach polskich i podlegają pełnej refundacji, przy czym w zależności od wieku chorego, obowiązują różne zasady finansowania. Pacjenci pediatryczni otrzymują terapię w ramach programu lekowego, co daje możliwość leczenia zarówno w szpitalu, jak również w warunkach domowych. U dorosłych terapia finansowana jest wyłącznie w warunkach szpitalnych.

[Redacted text block]



Niezależnie od tego przedstawione zostaną dowody na skuteczność IVIg i SCIg pochodzące z badań porównawczych, zarówno randomizowanych, jak również nierandomizowanych.

10. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO

10.1. Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z pierwotnym niedoborem odporności (PNO) wymagający terapii substytucyjnej za pomocą immunoglobulin (Ig).

10.2. Interwencja

Immunoglobulina ludzka normalna podawana dożylnie (IVIg) oraz podskórną (SCIg) w ramach programu lekowego.

10.3. Komparator

Immunoglobulina ludzka normalna podawana dożylnie (IVIg) oraz podskórną (SCIg) w ramach leczenia szpitalnego.

10.4. Punkty końcowe

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona w oparciu o klinicznie istotne punkty końcowe, takie jak:

- infekcje,
- jakość życia,
- satysfakcja z leczenia,
- hospitalizacje,
- nieobecność w szkole/pracy,
- zdarzenia niepożądane.

Poszukiwane będą także dane nt. punktów końcowych o charakterze surogatów, takich jak:

- dawka produktu leczniczego Ig,
- poziom Ig we krwi pacjenta.

11. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

11.1. Analiza kliniczna

Wobec faktu, że terapia immunoglobulinami należy do terapii substytucyjnej, nie jest konieczne wykazywanie jej skuteczności względem placebo. Istotnym zagadnieniem z punktu widzenia analizowanego problemu wydaje się natomiast porównanie pomiędzy sobą dwóch równorzędnie rekomendowanych przez wytyczne praktyki klinicznej dróg podania immunoglobulin, tj. podania podskórnego względem podania dożylnego. [REDACTED]

Analiza kliniczna będzie poprzedzona systematycznym przeszukaniem źródeł informacji medycznej (przeгляд systematyczny), do których należą internetowe bazy abstraktów medycznych [REDACTED] strony agencji zrzeszonych [REDACTED], abstrakty z konferencji naukowych oraz inne źródła wymienione w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Z uwagi na znaczną liczbę aktualnych i wiarygodnych przeglądów systematycznych, identyfikacja badań w ramach analizy klinicznej zostanie przeprowadzona dwuetapowo. W pierwszy etapie dokonana zostanie identyfikacja badań w oparciu o istniejące przeglądy systematyczne. W kolejnym etapie w sposób systematyczny przeszukane będą wskazane powyżej bazy informacji medycznej przy wykorzystaniu odpowiednio czułej strategii wyszukiwania, z zawężeniem okresu wyszukiwania od 2012 roku (data przeszukania baz w dostępnych przeglądach systematycznych).

Populację docelową w raporcie oceny technologii medycznej stanowić będą pacjenci dorośli, niemniej jednak, ze względu na to, iż oczekuje się, że w większości przeprowadzonych badań klinicznych uwzględniona będzie populacja mieszana obejmująca zarówno dorosłych, jak i dzieci, wiek uczestników badania nie będzie stanowił kryterium włączenia do analizy. W miarę dostępności odpowiednich badań, podjęta zostanie próba przeprowadzenia analizy w podgrupie pacjentów dorosłych. Z uwagi na niewielką dostępność dowodów naukowych z najwyższego poziomu wiarygodności, tj. badań RCT, analiza kliniczna zostanie przeprowadzona w oparciu o randomizowane oraz nierandomizowane badania kliniczne.

11.2. Analiza ekonomiczna

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona zgodnie z wytycznymi przeprowadzania analiz oceny technologii medycznych AOTM.

11.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na budżet będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ), a także ocena aspektów etycznych i społecznych w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu terapii substytucyjnej za pomocą IVIg oraz SCIg u pacjentów dorosłych z PNO w ramach programu lekowego. Analiza zostanie przeprowadzona w dwuletnim horyzoncie czasowym (lata 2015–2016) przy założeniu, że zmodyfikowany program lekowy zacznie obowiązywać od stycznia 2015 roku. Liczebność populacji docelowej oszacowana zostanie w oparciu o dane dotyczące populacji polskiej pochodzące z rejestru Europejskiego Towarzystwa Niedoborów Odporności (ESID Online Registry) oraz dane NFZ.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia zostanie przeprowadzona zgodnie z wytycznymi przeprowadzania analiz oceny technologii medycznych AOTM.

12. BIBLIOGRAFIA

1. Eales L-J. Immunodeficiency diseases *Immunology for Life Scientists*. 2003.
2. McCusker C, Warrington R. Primary immunodeficiency. *Allergy, asthma, and clinical immunology: official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*. 2011; 7 Suppl 1:S11.
3. Lydyard PM, Whelan A, Fanger MW. Immunologia. Krótkie wykłady *Immunologia. Krótkie wykłady*. 2006.
4. Kumar A, Teuber SS, Gershwin ME. Current perspectives on primary immunodeficiency diseases. *Clinical & developmental immunology*. 2006; 13(2-4):223–259.
5. Gathmann B, Binder N, Ehl S, i in. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: update 2011. *Clinical and experimental immunology*. 2012; 167(3):479–491.
6. Smith ECI, Ochs HD, Puck JM. Genetically Determined Immunodeficiency Diseases: A Perspective *Primary immunodeficiency diseases, in: A Molecular and Genetic Approach*. 2007.
7. Registry // ESID - European Society for Immunodeficiencies. <http://www.esid.org/registry>.
8. GUS. Rocznik Demograficzny 2012. http://www.stat.gov.pl/gus/5840_rocznik_demograficzny_PLK_HTML.htm.
9. GUS. Ludność. Stan i struktura w przekroju terytorialnym. Stan w dniu 30 VI 2012r. http://www.stat.gov.pl/gus/5840_13647_PLK_HTML.htm.
10. GUS. Prognoza ludności na lata 2008-2035. http://www.stat.gov.pl/gus/5840_8708_PLK_HTML.htm.
11. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, i in. Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought. *Journal of clinical immunology*. 2013; 33(1):1–7.
12. Lindegren ML, Kobrynski L, Rasmussen SA, i in. Applying public health strategies to primary immunodeficiency diseases: a potential approach to genetic disorders. *MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports / Centers for Disease Control*. 2004; 53(RR-1):1–29.
13. Kowalczyk D. Diagnostyka niedoborów odporności. *Medycyna Praktyczna Pediatria* 2000/04 <http://www.mp.pl/artykuly/14181>.
14. Wood P, Stanworth S, Burton J, i in. Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: a systematic review. *Clinical and experimental immunology*. 2007; 149(3):410–423.
15. 10 Objawów Ostrzegawczych Pierwotnego Niedoboru Odporności. Jeffrey Modell Foundation. <http://www.info4pi.org/aboutPI/posters/Warning-Signs-Polish.pdf>.
16. Geha RS, Notarangelo LD, Casanova J-L, i in. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2007; 120(4):776–794.
17. Wood P, UK Primary Immunodeficiency Network. Primary antibody deficiencies: recognition, clinical diagnosis and referral of patients. *Clinical medicine (London, England)*. 2009; 9(6):595–599.
18. Stiehm ER, Chapel H. Conventional Therapy of Primary Immunodeficiency Diseases *Primary Immunodeficiency Diseases: A Molecular and Genetic Approach*. 2007.
19. Krudewig J, Krefeld TN. Therapie primärer Antikörpermangelkrankungen. AWMF-Register-Nr. 027/052 <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/027-052.html>.
20. Shehata N, Palda V, Bowen T, i in. The use of immunoglobulin therapy for patients with primary immune deficiency: an evidence-based practice guideline. *Transfusion medicine reviews*. 2010; 24 Suppl 1:S28–50.
21. APIIEG Consensus Recommendations for the use of Immunoglobulin Replacement Therapy in Immune Deficiency. 2nd Edition. 2009. http://www.info4pi.org/Documents/Publications/APIIEG%20Consensus%20Recommendations%20Edition%202%20July%202009_20120201_170745.pdf.
22. IDF Diagnostic Clinical Care Guidelines for Primary Immunodeficiency Diseases. 2nd Edition. 2009. <http://primaryimmune.org/wp-content/uploads/2011/04/IDF-Diagnostic-Clinical-Care-Guidelines-for-Primary-Immunodeficiency-Diseases-2nd-Edition.pdf>.
23. ChPL Kiovig (IVIg). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000628/WC500043416.pdf.
24. ChPL Gammagard S/D (IVIg). Dokument dostarczony przez Podmiot Odpowiedzialny.
25. ChPL Subcuvia (SCIg). Dokument dostarczony przez Podmiot Odpowiedzialny.
26. DZ. URZ. Min. Zdr. 2013.15 (ogłoszony 12 kwietnia 2013 r.). Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 12 kwietnia 2013 r. w sprawie

- ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/15/akt.pdf.
27. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 12 kwietnia 2013 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego. <http://isap.sejm.gov.pl/Download?id=WDU20130001082&type=2>.
28. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r. http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/42/akt.pdf.
29. Zarządzenie Nr 72/2011/DSOZ - Zarządzenia Prezesa NFZ z dn. 20 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne z późniejszymi zmianami. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4642>.
30. ChPL Flebogamma DIF (IVIg). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000781/WC500023473.pdf (16.9.2013).
31. ChPL Ig VENA (IVIg). http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCwQFjAA&url=http%3A%2F%2Fzamowienia.co.bydgoszcz.pl%2Fzobacz_plik.php%3Fplik_id%3D7607&ei=Yqg2UruZJMOp4gSe94DgDA&usq=AFQjCNHAz5xSddHvMu6jZnbFbMHwhQCQbA&bvm=bv.52164340,d.bGE.
32. ChPL Privigen (IVIg). <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/21359/spc>.
33. ChPL Sandoglobulin P (IVIg). http://www.imed.com.pl/file/Sandoglobulin_P_SPC_z_data_24_01_2012.pdf.
34. ChPL Gammanorm (SCIg). <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/23491/spc>.
35. ChPL Hizentra (SCIg). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002127/WC500107057.pdf.
36. ChPL Vivaglobin (SCIg). <http://onkologia-online.pl/upload/1/397/Vivaglobin-ChPL.pdf>.
37. Lingman-Framme J, Fasth A. Subcutaneous immunoglobulin for primary and secondary immunodeficiencies: an evidence-based review. *Drugs*. 2013; 73(12):1307–1319.
38. Abolhassani H, Sadaghiani MS, Aghamohammadi A, i in. Home-based subcutaneous immunoglobulin versus hospital-based intravenous immunoglobulin in treatment of primary antibody deficiencies: systematic review and meta analysis. *Journal of clinical immunology*. 2012; 32(6):1180–1192.
39. Orange JS, Belohradsky BH, Berger M, i in. Evaluation of correlation between dose and clinical outcomes in subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *Clinical and experimental immunology*. 2012; 169(2):172–181.
40. Simoens S. Treatment of primary immunodeficiency with Kiovig: a literature review. *Advances in therapy*. 2010; 27(3):142–149.
41. AOTM. Opinia Rady Przejrzystości nr 98/2012 z dnia 11 czerwca 2012 r. o utworzeniu odrębnych grup limitowych dla produktów leczniczych zawierających substancje czynną: immunoglobulinum ze względu na drogę podania. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/040/ERP/ERP_98_2012_gr_limit_immunoglobuliny.pdf.
42. HAS. Transparency Committee Opinion NANOGAM (human normal immunoglobulin (plasma-derived)). http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-07/ct_2277_nanogam_ang_2008-07-23_09-37-22_785.pdf.
43. HAS. Transparency Committee Opinion OCTAGAM (human normal immunoglobulin (plasma-derived)). http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-11/octagam_ct_10822.pdf.
44. HAS. Transparency Committee Opinion SUBCUVIA (human normal immunoglobulin (plasma-derived)). http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-06/subcuvia_ct_6963.pdf.
45. Biuletyn Informacji Publicznej NFZ. Informator o umowach. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483>.
46. Zarządzenie Nr 27/2012/DGL - Zarządzenie Prezesa NFZ z dn. 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) z późniejszymi zmianami. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4911>.

13. SPIS TABEL

Tabela 1.	Główne funkcje poszczególnych klas przeciwciał [3].....	10
Tabela 2.	Procentowy udział jednostek chorobowych w całkowitej liczbie PNO w roku 2011 [5].....	11
Tabela 3.	Rozpowszechnienie PNO w Polsce na podstawie danych ESID i GUS [7–10].....	12
Tabela 4.	Udział procentowy poszczególnych typów PNO w całkowitej populacji europejskiej objętej rejestrem ESID [7].....	13
Tabela 5.	Rozkład w poszczególnych grupach wiekowych w całkowitej populacji europejskiej objętej rejestrem ESID [7].....	13
Tabela 6.	Dziesięć symptomów niedoboru odporność według założeń The Jeffrey Modell Foundation [15].....	15
Tabela 7.	Zestawianie patologicznych mikroorganizmów, których infekcje związane są z poszczególnymi kategoriami PNO [4].....	16
Tabela 8.	Najczęstsze powikłania towarzyszące przewlekłym infekcjom w PNO [17].....	17
Tabela 9.	Zestawienie strategii leczenia w zależności od typu PNO [2, 18].....	19
Tabela 10.	Zestawienie wytycznych dotyczących postępowania w PNO wymagających substytucji Ig.....	20
Tabela 11.	Zalety i wady stosowania IVIg oraz SCIg wg wytycznych APIIEG 2009 [21].....	21
Tabela 12.	Minimalne stężenie Ig (oznaczane przed kolejnym podaniem) wg wskazań wytycznych.....	22
Tabela 13.	Dawkowanie IgG w PNO wymagających substytucji IgG wg wskazań wytycznych.....	22
Tabela 14.	Częstość monitorowania podczas terapii substytucyjnej Ig wg wytycznych praktyki klinicznej.....	23
Tabela 15.	Podsumowanie wytycznych.....	24
Tabela 16.	Preparaty IVIg dopuszczone do obrotu na terytorium Polski zgodnie z Urzędowym Wykazem Produktów Leczniczych z dnia 12 kwietnia 2013 r. [30–33].....	28
Tabela 17.	Preparaty SCIg dopuszczone do obrotu na terytorium Polski zgodnie z Urzędowym Wykazem Produktów Leczniczych z dn. 12 kwietnia 2013 r. [34–36].....	30
Tabela 18.	Kryteria włączenia do wstępnej analizy klinicznej.....	32
Tabela 19.	Dostępność dowodów naukowych dotyczących terapii substytucyjnej Ig u pacjentów z PNO.....	33
Tabela 20.	Status refundacyjny w Polsce opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie [28, 29].....	34
Tabela 21.	Rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie.....	35
Tabela 22.	Dawkowanie IVIg i SCIg.....	36
Tabela 23.	Cena za 1 gram IVIg i SCIg.....	36
	37
Tabela 25.	Koszty świadczeń zdrowotnych związanych z realizacją programu lekowego oraz leczeniem szpitalnym [29, 46].....	38
	40
Tabela 27.	Charakterystyka badań zidentyfikowanych w ramach wstępnej analizy klinicznej.....	49
	55
	55

14. ANEKS

14.1. Charakterystyka badań zidentyfikowanych w ramach wstępnej analizy klinicznej

Tabela 27.
Charakterystyka badań zidentyfikowanych w ramach wstępnej analizy klinicznej

Badanie	Metodyka	N	Okres obserwacji	Interwencja		Komparator		Punkty końcowe
				Droga podania	Dawka [g/kg m.c.] ^a	Droga podania	Dawka [g/kg m.c.] ^a	
Badania porównujące IVIg z brakiem leczenia								
Favre 2005	obserwacyjne (retrospektywne)	7	14 lat	IVIg	x	brak leczenia	x	infekcje
Gardulf 1993	obserwacyjne (retrospektywne) ^b	25	bd	IVIg	x	brak leczenia	x	jakość życia, infekcje
Liese 1992	obserwacyjne (retrospektywne)	17	26 pacjento-lat	IVIg	x	brak leczenia	x	hospitalizacje, epizody zapalenia płuc, infekcje skóry, infekcje przewodu pokarmowego
Badania porównujące SCIg z brakiem leczenia								
Gardulf 1993	obserwacyjne (retrospektywne) ^b	25	bd	SCIg	x	brak leczenia	x	hospitalizacje, epizody zapalenia płuc, infekcje skóry, infekcje przewodu pokarmowego
Badania porównujące IVIg vs IMIg								
Ammann 1982	obserwacyjne	42	2 lata	IVIg	x	IMIg	x	poważne infekcje, przewlekłe infekcje, infekcje górnych dróg oddechowych
Galli 1990	obserwacyjne	23	3 lata	IVIg	x	IMIg	x	gorączka [dni], użycie antybiotyków [dni], hospitalizacja [dni], nieobecność w szkole [dni], infekcje [dni]

Badanie	Metodyka	N	Okres obserwacji	Interwencja		Komparator		Punkty końcowe
				Droga podania	Dawka [g/kg m.c.] ^a	Droga podania	Dawka [g/kg m.c.] ^a	
Garbett 1989	cross-over RCT	12	1 rok	IVIg	x	IMIg	x	użycie antybiotyków, złe samopoczucie [dni], symptomy z górnych dróg oddechowych, gorączka [dni], czynność płuc, nosowy klirens śluzowo-rzęskowy
Liese 1992	obserwacyjne (retrospektywne)	17	26 pacjento-lat	IVIg	x	IMIg	x	hospitalizacje, epizody zapalenia płuc, infekcje skóry, infekcje przewodu pokarmowego
Nolte 1979	RCT	20	7–28 mies.	IVIg	x	IMIg	x	infekcje
Olinder-Nielsen 2007	obserwacyjne (retrospektywne)	132	bd	IVIg	x	IMIg	x	infekcje dróg oddechowych
Roifman 1985	obserwacyjne (prospektywne)	7	7–18 mies.	IVIg	x	IMIg	x	hospitalizacje
Yap 1986	obserwacyjne (prospektywne)	5	12 tyg.	IVIg	x	IMIg	x	poziom Ig
Badania porównujące SClg vs IMIg								
Gardulf 1993	obserwacyjne (retrospektywne)	25	bd	SClg	x	IMIg	x	jakość życia, infekcje
Olinder-Nielsen 2007	obserwacyjne (retrospektywne)	132	bd	SClg	x	IMIg	x	infekcje dróg oddechowych
Badania jednoramienne oceniające IVIg								
Aghmohammadi 2004	obserwacyjne (retrospektywne)	23	7 lat [średnia]	IVIg	x	x	x	epizody zapalenia płuc, hospitalizacje w związku z zapaleniem płuc, hospitalizacje ogółem
Björkander 2006	obserwacyjne (prospektywne)	22	bd	IVIg	x	x	x	infekcje, użycie antybiotyków, nieobecność w szkole/pracy [dni], AE, farmakokinetyka
Busse 2002	obserwacyjne (retrospektywne)	50	6,6 lat [średnia]	IVIg	x	x	x	epizody zapalenia płuc
Cheng 2006	obserwacyjne (retrospektywne)	75	10 mies. [mediana]	IVIg	x	x	x	infekcje

Badanie	Metodyka	N	Okres obserwacji	Interwencja		Komparator		Punkty końcowe
				Droga podania	Dawka [g/kg m.c.] ^a	Droga podania	Dawka [g/kg m.c.] ^a	
Church 2006	obserwacyjne	61	12 mies.	IVIg	x	x	x	epizody ciężkich infekcji bakteryjnych, inne infekcje, hospitalizacje, AE, farmakokinetyka
Cunningham–Rundles 1984	obserwacyjne (prospektywne)	21	1 rok	IVIg	x	x	x	infekcje górnych dróg oddechowych [dni], zapalenie zatok przynosowych, zapalenie spojówek, ostre zapalenie gardła, zapalenie ucha środkowego, zapalenie stawów
De Garcia 2004	obserwacyjne (prospektywne)	24	2 lata	IVIg	x	x	x	epizody ciężkich infekcji, epizody łagodnych infekcji, FEV1
Ersoy 1992	obserwacyjne	10	1 rok	IVIg	x	x	x	infekcje
Garcia 2001	obserwacyjne (retrospektywne)	19	7,5 lat	IVIg	x	x	x	epizody infekcji dolnych dróg oddechowych
Pourpak 2006	obserwacyjne	26	42 mies. [mediana]	IVIg	x	x	x	epizody zapalenia płuc, hospitalizacje
Quartier 1999	obserwacyjne (retrospektywne)	31	4 lata	IVIg	x	x	x	epizody infekcji bakteryjnych
Quinti 2007	obserwacyjne (prospektywne)	224	11,5 lat [mediana]	IVIg	x	x	x	epizody zapalenia płuc, epizody zapalenia ucha środkowego
Santaella 2005	obserwacyjne (prospektywne)	20	3 lata	IVIg	x	x	x	epizody zapalenia płuc
Silk 1990	obserwacyjne (retrospektywne)	9	2 lata	IVIg	x	x	x	zapalenie zatok przynosowych, epizody zapalenia płuc
Skull 1996	obserwacyjne (retrospektywne)	18	162 pacjento-lata	IVIg	x	x	x	efekty długoterminowego podawania Ig
Williams 1991	obserwacyjne	52	36,7 mies. [średnia]	IVIg	x	x	x	epizody przewlekłego zapalenia zatok przynosowych
Badania jednoramienne oceniające SCIg								
Berger 2010	obserwacyjne	51	12 mies.	SCIg	x	x	x	jakość życia, ciężkie infekcje bakteryjne, infekcje, AE

Badanie	Metodyka	N	Okres obserwacji	Interwencja		Komparator		Punkty końcowe
				Droga podania	Dawka [g/kg m.c.] ^a	Droga podania	Dawka [g/kg m.c.] ^a	
Borte 2011	obserwacyjne (prospektywne)	51	40 tyg.	SCIg	x	x	x	poziom Ig w surowicy, ciężkie infekcje bakteryjne, łagodne infekcje, AE
Gardulf 1991	obserwacyjne	25	bd	SCIg	x	x	x	jakość życia, hospitalizacje
Gustafson 2008	(prospektywne)	12	24 tyg.	SCIg	x	x	x	farmakokinetyka, infekcje, AE
Hagan 2010	obserwacyjne	28	>15 mies.	SCIg	x	x	x	ciężkie infekcje bakteryjne, infekcje, nieobecność w szkole/pracy, hospitalizacje [dni]
Kirmse 2005	obserwacyjne (retrospektywne)	51	bd	SCIg	x	x	x	bezpieczeństwo, AE
Thepot 2010	obserwacyjne obserwacyjne	65	>1 roku	SCIg	x	x	x	poziom Ig, hospitalizacje
Badania porównujące SCIg vs IVIg								
Berger 2011	obserwacyjne (prospektywne)	83	bd	SCIg	x	IVIg	x	farmakokinetyka
Borte 2005	obserwacyjne (retrospektywne)	230	bd	SCIg	x	IVIg	x	bd
Chapel 2000	cross-over RCT	30	24 mies.	SCIg	x	IVIg	x	liczba i nasilenie infekcji, długość infekcji, nieobecność w szkole/pracy [dni]
Desai 2009	cross-over RCT	11	6 mies.	SCIg [D]	x	IVIg [Sz]	x	ciężkie infekcje bakteryjne, AE, preferencje pacjentów (IV/SC)
Fasth 2007	obserwacyjne	12	6 mies.	SCIg [D]	x	IVIg [Sz]	x	bezpieczeństwo, AE, infekcje, jakość życia
Fasth 2008	obserwacyjne	12	6 mies.	SCIg [D]	x	IVIg [Sz]	x	jakość życia, nieobecność w szkole [dni], hospitalizacje [dn]
Gardulf 1993	obserwacyjne (retrospektywne)	25	bd	SCIg [D]	x	IVIg [niejasne]	x	jakość życia, infekcje
Gardulf 2004	obserwacyjne	47	bd	SCIg [D]	x	IVIg [Sz]	x	jakość życia, satysfakcja z leczenia
Gardulf 2006	obserwacyjne	27	43 tyg.	SCIg [D]	x	IVIg [Sz]	x	poziom Ig w osoczu, łagodne infekcje, AE

Badanie	Metodyka	N	Okres obserwacji	Interwencja		Komparator		Punkty końcowe
				Droga podania	Dawka [g/kg m.c.] ^a	Droga podania	Dawka [g/kg m.c.] ^a	
Gaspar 1998	obserwacyjne	15	2 lata [mediana]	SCIg	x	IVIg	x	poziom Ig, AE
Johnson 2004	obserwacyjne (prospektywne)	42	bd	SCIg [D]	x	IVIg [Sz]	x	jakość życia
Jolles 2011	obserwacyjne	51	40 tyg.	SCIg	x	IVIg	x	poziom Ig w osoczu, ciężkie infekcje bakteryjne, łagodne infekcje, nieobecność w szkole/pracy [dni], hospitalizacja [dn]
Kittner 2006	obserwacyjne	61	bd	SCIg [D]	x	IVIg [Sz]	x	satysfakcja z leczenia
Maroto 2009	obserwacyjne	11	12 mies.	SCIg [D]	x	IVIg [Sz]	x	poziom Ig w osoczu, infekcje, jakość życia, koszty/1 pacjenta
Melamed 2011	obserwacyjne (prospektywne)	bd	bd	SCIg	x	IVIg–C ^c	x	objętość infuzji, czas infuzji, AE
Nicolay 2006	obserwacyjne	28	bd	SCIg [D]	x	IVIg [Sz]	x	jakość życia, satysfakcja z leczenia, preferencje pacjenta
Ochs 2006	obserwacyjne	65	12 mies.	SCIg [D]	x	IVIg [Sz]	x	ciężkie infekcje bakteryjne, lekkie infekcje, nieobecność w pracy [dni]
Pac 2005	obserwacyjne (retrospektywne)	15	bd	SCIg	x	IVIg	x	poziom Ig w surowicy, infekcje, stosowanie antybiotyków [dni], AE
Quinti 2002	obserwacyjne (retrospektywne)	1243	bd	SCIg	x	IVIg	x	bd
Sigstad 2005	obserwacyjne (prospektywne)	55	bd	SCIg	x	IVIg	x	jakość życia
Wasserman 2010	obserwacyjne	32	44 tyg.	SCIg	x	IVIg	x	AUC, ciężkie infekcje bakteryjne, AE
Badania porównujące różne schematy dawkowania IVIg								
Bernatowska 1985	obserwacyjne	8	2 lata	IVIg	0,5 / mies.	IVIg	0,15 / mies.	epizody zapalenia zatok przynosowych, epizody zapalenia płuc, zapalenia stawów, biegunki

Badanie	Metodyka	N	Okres obserwacji	Interwencja		Komparator		Punkty końcowe
				Droga podania	Dawka [g/kg m.c.] ^a	Droga podania	Dawka [g/kg m.c.] ^a	
Eijkhout 2001	cross-over RCT	43	21 mies.	IVIg	0,3–0,4 / mies.	IVIg	0,6–0,8 / mies.	epizody i długość infekcji, hospitalizacje, nieobecność w szkole/pracy [dn], infekcje dróg oddechowych/pacjenta, działania niepożądane
Mintanaro 1984	obserwacyjne (retrospektywne)	11	1 rok	IVIg	0,5 / 4–12 tyg.	IVIg	0,15 / 4–8 tyg.	wpływ wysokich dawek na poziom Ig w surowicy i odstęp między wlewami
Ochs 1984	RCT	35	bd	IVIg	0,1 / mies.	IVIg	0,4 / mies.	zdarzenia niepożądane
Pruzanski 1996	cross-over RCT	21	34 mies.	IVIg	0,2 / mies.	IVIg	0,4–0,6 / mies.	nasilenie infekcji, czas pomiędzy infekcjami
Roifman 1987	cross-over RCT	12	12 mies.	IVIg	0,2 / mies.	IVIg	0,6 / mies.	łagodne infekcje, FVC, FEV1
Badania porównujące różne preparaty IVIg								
Roifman 2003	RCT	172	9 mies.	IVIg–SD ^d (Gaminume N, 10%)	0,1–0,6 / 3–4 tyg.	IVIg–C ^c (Gammunex 10%)	0,1–0,6 / 3–4 tyg.	epizody infekcji
Badania porównujące różne preparaty SCIg								
Chouksey 2005	obserwacyjne (retrospektywne)	20	bd	SCIg 16% (użyto preparatu przeznaczonego do podania i.m.)	bd	SCIg 15% (użyto preparatu liofilizowanego, przeznaczone do podania i.v.)	bd	poziom Ig, AE
Badania porównujące różne schematy dawkowania / sposoby podania SCIg								
Gardulf 1995	obserwacyjne	165	bd	SCIg [D]	bd	SCIg [Sz]	bd	AE, koszty
Shapiro 2010	obserwacyjne (retrospektywne)	104	bd	SCIg 16%, <i>rapid push</i>	bd	SCIg 16%, <i>pump infusion</i>	bd	poziom Ig w surowicy, AE

D – terapia w warunkach domowych; Sz – terapia w warunkach szpitalnych; FEV1 – natężona pojemność wydechowa pierwszo sekundowa; FVC – natężona pojemność życiowa

a) Dawki podano tylko w odniesieniu do badań, w których porównywano różne schematy dawkowania Ig.

b) Badanie typu „przed-po” (BAS – *before after study*).

c) Produkt leczniczy IVIg oczyszczane chromatograficznie z użyciem kaprylanu.

d) Produkt leczniczy IVIg oczyszczane rozpuszczalnikami i detergentami.

